

T.C.

TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ

# İNCELEMELİ PATENT

No: TR 2001 01551 B

*Bu patent, 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname uyarınca 03/12/1999 tarihinden itibaren 20 yıl süre ile yenilik ve teknığın bilinen durumunun aşılması konusunda yapılan inceleme sonucunda incelemeli olarak verilmiştir.*

Selim Mustafa SENGÜN  
Enstitü Başkanı  
  
Mustafa BAYAN  
Patent Dairesi Başkanı

TÜRK PATENT [ ] ENSTİTÜSÜ

BEST AVAILABLE COPY

NZAS-0236770

93

## (12) İncelemeli Patent

(21) Başvuru No.  
a 2001/01551

(22) Başvuru Tarihi  
1999/12/03

(43) Başvuru Yayın Tarihi  
2001/10/22

(11) Başvuru Yayın No.  
TR 2001 01551 T2

(45) Patentin Veqiliş Tarihi  
2002/06/21

(30) Rüçhan Bilgileri (32) (33) (31)  
1998/12/04 DK PA1998 01604  
1999/03/09 DK PA1999 00330

(71) Patent Sahibi  
NOVOZYMES A/S  
Kroghoejvej 36, DK-2880 Bagsvaerd DK

(72) Buluş Yapanlar  
MASANOBU ABO  
2-5-3, Kouyadai, Funabashi-shi, Chiba-ken 274 JP  
ALLAN SVENDSEN  
Bakkeledet 28, DK-3460 Birkerod DK

(54) Buluş Başlığı  
Farklı kütinaz şekilleri.

(57) Özет  
Fungal kutinaz varyatları ısiya karşı artmış dayanıklılığa sahiptir.  
Varyantlar, kütunazın üç boyutlu yapısında veya amino asit  
dizilimindeki N ucuna yakın biryada daha fazla amino asit  
bakiyesinin ikame edilmesini kapsar.

(51) Buluşun tasnif sınıf(lar)  
C12N 9/18

(74) Vekil  
DERİŞ PATENT VE MARKA ACENTALIĞI LTD. ŞTİ.  
İnebolu Sk., Derya Han, No-3, Kat:5, Setüstü, Kabataş,  
İSTANBUL

SHIRO FUKUYAMA  
Ariyoshi-cho 166-2, Midori-ku, Chiba-shi Chiba 211-0012 JP  
TOMOKO MATSUI  
Higashi-Ohwada 1-6-9-A303, Ichikawa, Chiba 272-0026 JP

TR 2001 01551 B

( 2001/1551 )

5

5405

### FARKLI KÜTİNAZ ŞEKİLLERİ

#### BULUŞUN İLGİLİ OLDUĞU TEKNİK ALAN

10 Mevcut buluş, bir kütinaz varyantı ile, daha da  
özel olarak ısiya karşı arttırlılmış dayanıklılığa sahip  
olan bir kütinaz varyantı ile ilgiliidir. Buluş, aynı  
zamanda varyantı deşifre eden bir DNA dizilimi ile, DNA  
dizilimini kapsayan bir vektör ile, DNA dizilimini ya  
15 da vektörü barındıran transformasyona uğramış bir konak  
hücre ile, varyantı meydana getirmek için bir yöntem  
ile ve varyantın kullanımı ile de ilgiliidir.

#### BULUŞUN GEÇMİŞİ

20 Kütinazlar, kütin substratını hidrolize edebilen  
lipolitik enzimlerdir. Kütinazlar, çeşitli mantarlardan  
bilinirler ("Lipases"da, P. E. Kolattukudy, Ed. B.  
Borgström ve H.L. Brockman, Elsevier 1984, 471-504).  
● *Fusarium solani pisi*'nin kütinazının kristal yapısı ve  
25 amino asit dizilimi tarif edilmiştir (S. Longhi ve  
arkadaşları, Journal of Molecular Biology, 268 (4),  
779-799 (1997)). *Humicola insolens*'ten bir kütinazın  
amino asit dizilimi de yayımlanmıştır (ABD 5,827,719).

30 *Fusarium solani pisi*'nin bir dizi varyantı yayımlanmıştır: WO 94/14963; WO 94/14964; Appl. Environm.  
Microbiol. 64, 2794-2799, 1998; Proteins: Structure,  
Function and Genetics 26, 442-458, 1996; J. of  
Computational Chemistry 17, 1783-1803, 1996; Protein  
35 Engineering 6, 157-165, 1993; Proteins: Structure,

5 Function and Genetics 33: 253-264, 1998; J. of  
 Biotechnology 66, 11-26, 1998; Biochemistry 35, 398-  
 410, 1996.

Fungal (mantar kökenli) kütinazlar, poli(etilen  
 10 tereftalat)'ın halkalı oligomerlerinin enzimatik hidrolizinde; örnek olarak poli(etilen tereftalat) liflerinden kumaş veya ipliklerin finisajında (WO 97/27237) kullanılabilir. Ancak, daha yüksek işleme 15 ısılara izin vermek üzere, bilinen fungal kütinaz-  
 ların ısıya karşı dayanıklılığını arttırmak istenir.

#### BULUŞUN ÖZETİ

Buluşun sahipleri, ısıya karşı artmış dayanıklılığa sahip olan fungal kütinazların belirli 20 varyantlarını bulmuşlardır.

Buna uygun olarak, buluş a) N ucu amino asidinin lokasyonundan 17 Å içinde (kristal bir yapı içinde amino asit bakiyelerinden hesaplandığı üzere), ve/veya 25 b) N ucu amino asidinden 20 pozisyonu içinde yer alan bir ya da daha fazla amino asit bakiyesinin ikame edilmesini kapsayan ebeveyn fungal kütinazın bir varyantını temin eder.

30 Buluş, aynı zamanda varyantı deşifre eden bir DNA dizilimi, DNA dizilimini kapsayan bir ekspresyon vektörünü, DNA dizilimini ya da ekspresyon vektörünü barındıran transformasyona uğramış bir konak hücreyi, varyantı meydana getirmek için bir yöntemi, varyantı 35 kullanan işlemleri ve varyantı kapsayan bir deterjan bileşimini de temin eder.

## 5 ÇİZİMLERİN ÖZET TARİFİ

Şekil 1, *H. insolens*'in kütinazının üç boyutlu yapısı için koordinatları vermektedir.

Şekil 2, *F. solani pisi* (solda) ve *H. insolens*'den 10 (sağda) kütinazların üç boyutlu yapılarını gösteren bir bilgisayar modelidir. N ucu amino asidini ve bunun çevresindeki 12 Å ve 17 Å çapındaki alanları təshis için farklı renkler kullanılmıştır.

15 Şekiller 3-6, c3ET'nin hidrolizini açıklamaktadır. Ayrıntılar Örneklerde verilmektedir.

## BULUŞUN AYRINTILI TARİFİ

### 20 Fungal kütinaz

Ebeveyn kütinaz, kamçılı fungal kütinaz gibi bir fungal kütinazdır; örnek olarak, *Humicola* veya *Fusarium*'un suşu, özellikle de *H. insolens* ya da *F. solani pisi*'nin suşu, daha da özel olarak *H. insolens*'in DSM 1800 suşu için doğaldır.

*H. insolens*'in DSM 1800 suşunun kütinazının amino asit diziliimi ve bunu deşifre eden DNA diziliimi, ABD 30 5,827,719'un SEQ ID NO: 2 ve SEQ ID NO:1 olarak gösterilir. *H. insolens* kütinaz için burada kullanılan numaralandırma sistemi, sözü edilen SEQ ID NO: 2'de gösterildiği gibi, olgun peptide dayanır.

35 *F. solani pisi*'nin kütinazının amino asit diziliimi, WO 94/14964'ün Şekil 1D'sinde olgun peptit olarak gösterilir. *F. solani pisi* kütinazı için burada

5 kullanılan numaralandırma sistemi, WO 94/14964'te  
 kullanılır; sözü edilen Şekil 1D'de gösterilen ön  
 diziliimi içine alır; bu nedenle, olgun kütinaz 16-214  
 pozisyonlarındadır.

10 Ebeveyn kütinaz, *H. insolens*'in DSM 1800 suşunun  
 kütinazınıninkine en az %50 homolog olan (özellikle de en  
 az %70 ya da en az %80) bir amino asit dizilimine sahip  
 olabilir. Ebeveyn kütinaz özellikle *H. insolens*'in DSM  
 1800 suşunun kütinazı ile sıraya dizilebilen biri  
 15 olabilir.

#### Amino asitler ve alterasyonlar için isimlendirme

Spesifikasyon ve istemler, tek harfli kodları ile  
 20 amino asitleri işaret eder. Bir dizilimdeki özel bir  
 amino asit, tek harfli kodu ve pozisyonu ile teşhis  
 edilir; örnek olarak Q1 Gln belirtir (1. pozisyondaki;  
 yani N ucundaki Glutamin).

25 İkame işlemlerini tarif etmek için burada  
 kullanılan isimlendirme, temel olarak WO 92/05249'da  
 tarif edildiği gibidir. Bu nedenle, R51P P (Pro) ile 51  
 pozisyonundaki R'nin (Arg) ikame edilmesini belirtir.

#### 30 Homologluk ve Sıralama

Mevcut buluşun amaçları için, homoloğluğun  
 derecesi Needleman, S.B. ve Wunsch, C.D. tarafından  
 (1970), Journal of Molecular Biology, 48, 443-45'te  
 35 tarif edilen yönteme göre, polipeptit dizilimi  
 mukayesesи için aşağıdaki ayarlamalar ile, uygun bir  
 biçimde tayin edilebilir: GAP 3.0'lık meydana gelme

5 şartı ve GAP 0.1'lik uzama şartı. Tayin GCG program paketinde (Wisconsin Package için Program Kılavuzu, 8. Versiyon, Ağustos 1994, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, ABD 53711) temin edilen GAP gibi bilinen bir bilgisayar programı  
10 aracılığı ile yapılabilir.

Ele alınan iki dizilim, aynı parametreler kullanılarak, Needleman (aynı referans)'da tarif edilen yönteme göre sıralanabilir. Bu, GAP programı (aynı  
15 referans) aracılığı ile yapılabilir.

#### Kütinazın üç boyutlu yapısı

H. insolens'in kütinazının yapısı, açıklandığı  
20 gibi X ışını kristalografisi yöntemi için; örnek olarak X-Işını Yapısı Tayini, Stout, G.K. ve Jensen, L.H., John Wiley & Sons, Inc., NY, 1989 için prensibe uygun olarak çözüldü. 2.2 Å resolüsyonda, izomorf değiştirme yöntemi kullanılarak çözülen kristal yapısı için  
25 yapısal koordinatlar, standart PDB formatı (Protein Data Bank -Protein Veri Bankası, Brookhaven National Laboratory, Brookhaven, CT.) içinde Şekil 1'de verilmektedir.

30 F. solani pisi kütinazının yapısı, Martinez ve arkadaşları (1992), Nature 356, 615-618'de tarif edilmektedir. F. solani pisi ve H. insolens kütinazlarının üç boyutlu yapıları, Şekil 2'de bilgisayar modeli şeklinde mukayese edilmektedir.

35

Fungal kütinazların üç boyutlu genel yapılarının çok benzer olduğu ve X ışını kristalografisi yolu ile

5 oldukça yüksek oranda homolog olduğunun gösterildiği kaydedilmelidir. *F. solani pisi* ve *H. insolens*'den kütinazlar arasındaki benzerlikler, Şekil 2'deki bilgisayar modelinden açıklıkla görülmektedir. Bu nedenle, bir fungal kütinaz için belirtilen bu tip 10 modifikasyonlar, diğer fungal kütinazlar için de fonksiyonel olacaktır.

#### **N ucu yakınında ikame işlemi**

15 Buluşun varyantı, N ucuna yakın bir ya da ~~daha~~ fazla amino asit ikame işlemine sahiptir. İkame işlemi, 17 Å mesafesi içinde (örnek olarak 12 Å) ve/veya N ucunun 20 pozisyonu içindedir (örnek olarak 15 pozisyonu). N ucundan olan mesafe, amino asitlerin C<sub>α</sub> 20 atomu arasında hesaplanacaktır ve kristal bir yapı içindeki amino asitten (diğer bir deyişle; X ışını yapısında görünen) hesaplanır.

25 *H. insolens* DSM 1800 suşunun kütinazında, iki N ucu amino asidi (Q1 ve L2; diğer bir deyişle; 1 ve 2 pozisyonlarındaki Gln ve Leu), X ışını yapısında görünür değildir, böylelikle mesafe G3 amino asidinden hesaplanacaktır. 17 Å içindeki amino asitler, 3-12, 18, 20-60, 62-64, 82, 85-86, 100-108, 110-111, 130-132, 30 174, 176-182, 184-185, 188 ve 192 pozisyonlarını içine alır. 12 Å içindeler, 3-8, 22-27, 30-47, 53-59, 102, 177 ve 180-181 pozisyonlarını içine alır.

35 *F. solani pisi*'nin kütinazında, N ucu amino asidi G17, X ışını yapısında görünürdür. 17 Å içindeki amino asitler, 17-26, 34-75, 77-79, 101, 115, 117-119, 147, 191-197, 199-200 ve 203'ü içine alır. 12 Å içindeki

5 amino asitler, 17-22, 38, 40, 45-58, 60, 65 ve 70-72 pozisyonlarını içine alır.

Buluşun varyantları, ebeveyn enzime kıyasla ısıya karşı artmış dayanıklılığa sahiptir. İşıya karşı 10 dayanıklılık denatürasyon ısısından DSC yolu ile (differential scanning calorimetry -ayırt edici tarama kalorimetresi); örnek olarak bir örnekte; örneğin pH 8.5'te, 90 K/saat tarama hızı ile tarif edildiği gibi 15 tayin edilebilir. Varyantlar, ebeveyn enzimden en az 5°C daha yüksek olan bir denatürasyon (parçalanma) ısısına sahiptir.

Yukarıdaki alanlardaki ikame işlemlerinin toplam sayısı, tipik bir şekilde 1-10'dur; örnek olarak 20 yukarıdaki alanlarda 1-5 ikame işlemidir. Ek olarak, buluşun kütinaz varyantı isteğe bağlı olarak ebeveyn enzimin diğer modifikasyonlarını içine alabilir; yukarıdaki alanların dışında tipik bir şekilde 10 ya da daha az, örneğin; 5 ya da daha az alterasyon (ikame 25 işlemleri, eksiltmeler veya yerleştirmeler) içerebilir. Bundan ötürü, varyantın amino asit dizilimi, tipik bir biçimde 1-20 arasındadır; örneğin ebeveyn kütinaza kıyasla 1-10 alterasyon arasındadır.

### 30 Çözücünün erişebildiği yüzey

Maruz bırakılan amino asit bakiyesinde bir ya da daha fazla ikame işlemi yapılabilir; diğer bir deyişle, çözücünün erişebildiği bir yüzeye sahip olan bir amino 35 asit bakiyesi. Bu, W. Kabsch ve C. Sander tarafından Biopolymers, 22 (1983), s. 2577-2637'de tarif edilen

5 "dssp" programı (versiyon Ekim 1988) ile hesaplanabilir.

H. insolens DSM 1800 suşunun kütinazında, aşağıdaki amino asitler N ucundaki G3'ün 17 Å içinde yer 10 alır ve 0'dan daha büyük olan: 3-12, 18, 26-33, 36-38, 40-45, 47-56, 59-60, 62-64, 82, 85-86, 104-105, 174, 176-179, 181-182, 192 olan çözücünün ulaşabildiği bir yüzeye sahiptir.

#### 15      Özel ikame işlemleri

N ucu yakınındaki ikame işlemi, özel olarak elektrik yükünü artıran; diğer bir deyişle, negatif yüklü amino asidin nötr ya da pozitif olarak yüklü bir 20 amino asit ile ikame edildiği ya da nötr amino asidin pozitif yüklü bir amino asit ile ikame edildiği biri olabilir. Bundan ötürü, Humicola insolens DSM 1800 suşunun kütinazındaki E6, E10, E30, E47, D63, E82 ve/ veya E179 pozisyonlarına karşılık gelen bir 25 pozisyondaki negatif amino asit bakiyesi, nötr ya da pozitif bir amino asit ile; örnek olarak R, K, Y, H, Q veya N ile ikame edilebilir. Bazı spesifik ikame işlemleri, E6Q/N, E10Q/N, E47K/R ya da E179Q/N'ye karşılık gelenlerdir. Aynı zamanda, H. insolens 30 kütinazındaki N7, S11, N44 ya da N52'ye karşılık gelen bir pozisyondaki nötr bir amino asit bakiyesi, pozitif bir amino asit ile (R, K ya da H) ikame edilebilir.

N ucu yakınındaki ikame işleminin diğer bir 35 örneği, bir Pro bakiyesi ile ikame işlemidir; örnek olarak Humicola insolens DSM 1800 suşunun kütinazındaki A14P ya da R51P'ye karşılık gelen bir ikame işlemidir.

5

### **Özel varyantlar**

Aşağıdakiler, *Humicola insolens* kütinaz varyantlarının bazı örnekleridir. Karşılık gelen varyantlar, diğer ebeveyn kütinazlar temel alınarak yapılabılır.

- 10 R51P
- E6N/Q+ L138I
- A14P+E47K
- 15 E47K
- E179N/Q
- E6N/Q+ E47K+ R51P
- A14P+ E47K+ E179N/Q
- E47K+ E179N/Q
- 20 E47K+ D63N
- E6N/Q+ E10N/Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179N/Q
- E6N/Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179N/Q
- Q1P+ L2V+ S11C+ N15T+ F24Y+ L46I+ E47K

25

### **Kütinaz varyantının kullanımı**

c3Et olarak kısaltılan halkalı tri(etilen tereftalat) gibi poli(etilen tereftalat)'ın halkalı oligomerlerinin örneğin enzimatik hidrolizi için, buluşun kütinaz varyantı kullanılabilir.

30

Özellikle de kütinaz varyantlı iplik veya kumaşın muamele edilmesi yolu ile, istege bağlı olarak kumaş ya da iplığın, pH'sı yaklaşık olarak 7 ila yaklaşık olarak 11 aralığındaki bir pH'ya sahip olan sulu bir çözelti 35 ile çalkalanması yolu ile polyester içeren kumaş ya da iplikten bu tip halkalı oligomerleri uzaklaştırmak için kullanılabilir. Polyesterin muamelesi, uygun bir

5 biçimde C3ET (yaklaşık olarak 55°C) camdan geçiş ısisinin üzerinde ve polyesterin camdan geçiş ısisinin altında (yaklaşık olarak 70°C) yürütülür. Bundan dolayı, muamele uygun bir biçimde 50-80°C'de; örneğin 60-75°C'de gerçekleştirilebilir. İşlem WO 97/27237'deki  
10 ile aynı şekilde gerçekleştirilebilir.

Kütinaz varyantı, polyester içeren kumaşları; örnek olarak, PET (etilenglikol ve tereftalik asidin polimeri), P3GT (1,3-propandiol ve tereftalik asidin polimeri) ya da polyester/pamuk karışımını muamele etmek için kullanılabilir. İşlem polyester kumaşlar için giyinme ve konforda iyileşme, su geçirgenliğinde artış, antistatik davranışta azalma, tutum ve yumuşaklıktaki iyileşme, redepozisyon özelliklerinde ve/veya 20 renk berraklılığında değişiklik gibi faydalar temin edebilir.

Kütinaz varyantı, kütinaz varyantı ile muamele, bunun ardından kırıksız, kalıcı prese ütüyle ateşe 25 dayanıklılık etkilerini iyileştirmek için, bir yumusatıcı, bir kırışmaya karşı reçine, bir antistatik ajan, bir kirlenmeye karşı ajan ya da ajanlar gibi bir finisaj ajanı ile muamele yolu ile, PET içeren iplik ya da kumaşın fonksiyonel finisajını iyileştirmek üzere 30 kullanılabilir. Kütinaz varyantı ile muamele, yüzeydeki fonksiyonel gruplarının sayısını artıtabilir ve bu fonksiyonel finisajı eklemek üzere kullanılabilir. Finisaj ajanlarının örnekleri, 1998-10-15'te "SENSHOKU SIAGEKAKO BENRAN"'da Nihon Seni Sentaa KK tarafından 35 tarif edilmektedir.

5 Buluşun kütinaz varyantı, WO 94/03578 ve WO  
94/14964'te tarif edildiği gibi, yağlı kirliliklerin  
uzaklaştırılmasını iyileştirmek üzere dahil edilebil-  
diği deterjanlarda da faydalıdır. Kütinaz varyantının  
çamaşır deterjanlarına ilavesi, çok sayıda yıkama/giyme  
10 çevrimi sırasında birikme yapan, giysiden kötü kokuyu  
azaltabilir.

Kütinaz varyantı aynı zamanda polikaprolakton  
(PCL), poli-etilenglikol-tereftalat(PET), poliaktik asit,  
15 polibutilensüksinat ve poli(hidroksibutirik asit)-ko-  
(hidroksivalerik asit) gibi polyesterlerin parçalanması  
ve yeniden işlemen geçirilmesi için; örneğin JP-A 5-  
344897'de tarif edildiği gibi, örneğin film ve şişeler  
için de kullanılabilir.

20 Kütinaz varyantı, lipazlar ve kütinazların bilinen  
diğer uygulamaları için; örneğin fırıncılık sanayiinde  
(örnek olarak WO 94/04035 ve EP 585988'de tarif  
edildiği gibi), kağıt yapımı sanayiinde (örnek olarak  
25 dişlerin uzaklaştırılması, bakınız EP 374700) ve deri,  
yün ve ilişkili sanayilerde (örnek olarak hayvan  
derilerinin, koyun postlarının veya yünlerinin yağla-  
rından arındırılması) ve yağıdan arındırmayı/ yağısızlaş-  
tırmayı içine alan diğer uygulamalarda da kullanıla-  
30 bilir. Yağ sanayiinde, organik sentezde katalizör  
olarak (örnek olarak; esterleştirme, transesterifi-  
kasyon ya da ester hidroliz reaksiyonları) immobilize  
şekilde kullanılabilir.

5

### Polyester boyama

Bulus, polyester kumaş veya ipliğin boyanması için bir işlem temin eder. Bu işlemde, kumaş ya da iplik ilk olarak bir kütinaz ile muamele edilir; örneğin 12-48 saat süre ile, 50-70°C ya da 65-70°C'de, pH 7-10'da muamele edilir, ardından bir boyalı ile örneğin; reaktif bir boyalı, disperse bir boyalı ya da katyonik bir boyalı ile boyanır. Reaktif boyalı, OH ya da COOH grupları ile reaksiyona giren bir boyalı olabilir; örnek olarak Kromofor-NHPh-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na yapısına sahip olan bir boyalı olabilir. Boyama 40-80°C'de, örneğin 20-60 dakika süre ile gerçekleştirilebilir.

Kütinaz, ebeveyn kütinazından en az 5°C daha yüksek olan, örneğin 7-10°C daha yüksek olan; örneğin 65°C ya da daha yüksek bir derecede olan bir ısı ile parçalanma ısısına T<sub>d1</sub> pH 8.5'e sahip olan ısuya dayanıklı bir kütinaz olabilir. Ölçüm DSC yolu ile, bu spesifikasyonun örneğinde tarif edildiği gibi yapılabılır.

### Yüzey Aktif Madde (Sürfaktan)

Kumaş ya da ipliğin işlenmesinde, enzim ile teması iyileştirmek için geleneksel bir ıslatıcı ajan ve/veya bir dispersan ajan kullanılabilir. Islatıcı ajan iyonik olmayan bir sürfaktan olabilir; örneğin etoksillenmiş bir yağ alkolü olabilir. Çok faydalı bir ıslatıcı ajan etoksillenmiş ve Berol 087 (Akzo Nobel, İsveç'in ürünü) gibi propoksillenmiş yağ asidi esteridir.

5 Dispersan ajan, iyonik olmayan, anyonik, katyonik, amfolitik ya da dengesiz iyonik sürfaktanlar arasından uygun bir şekilde seçilebilir. Daha özel olarak, dispersan ajan karboksimetilselüloz, hidroksipropil-selüloz, alkil aril sülfonatlar, uzun zincirli alkol 10 sülfatlar (primer ve sekonder alkil sülfatlar), sülfonlanmış olefinler, sülfatlanmış monogliseritler, sülfatlanmış eterler, sülfosüksinatlar, sülfonlanmış metil eterler, alkan sülfonatlar, fosfat esterleri, alkil izotiyonatlar, açılı-sarkozitler, alkiltauritler, 15 floro sürfaktanlar, yağ alkollerı ve alkilfenol kondensatları, yağ asidi kondensatları, etilen oksidin bir amin ile kondensatları, etilen oksidin bir amid ile kondensatları, sükroz esterleri, sorbitan esterleri, alkiloamidler, yağ amidi oksitleri, etoksillenmiş 20 monoaminler, etoksillenmiş diaminler, alkol etoksilat ve bunların karışımılarından seçilebilir. Çok kullanışlı bir dispersan ajan Berol 08 (Akzo Nobel, İsveç'in ürünü) gibi bir alkol etoksilattır.

25 Kütinaz varyantlarının hazırlanması için yöntemler

Buluşun kütinaz varyantı, örneğin; WO 94/14963 ya da WO 94/14964'te (Unilever) tarif edildiği gibi bu dalda bilinen yöntemler ile hazırlanabilir. Aşağı-30 dakiler kütinaz deşifre eden DNA dizilimlerinin klonlanması için yöntemleri, ardından kütinaz deşifre eden dizilik içinde özel bölgelerde mutasyonları meydana getirmek için yöntemleri tarif eder.

5 Bir kütinazı deşifre eden bir DNA diziliminin  
klonlanması

Ebeveyn kütinazı deşifre eden DNA dizilimi, sorgulanın kütinazı meydana getiren herhangi bir mikroorganizmadan ya da hücreden, bu dalda iyi bilinen çeşitli yöntemler kullanılarak izole edilebilir. İlk olarak, kromozomal DNA ya da taşıyıcı RNA kullanılarak, araştırılacak olan kütinazı meydana getiren organizmadan, genomik bir DNA ve/veya cDNA kitabılığı inşa edilmelidir. Daha sonra, eğer kütinazın amino asit dizilimi biliniyorsa, işaretlenmiş oligonükleotit problemleri sentezlenebilir ve sorgulanın organizmadan hazırlanan genomik kitaplıktan kütinaz deşifre eden klonları teşhis etmek üzere kullanılır. Alternatif olarak, bilinen diğer bir kütinaz genine homolog olan dizilimleri içeren işaretli bir oligonükleotit probu, hibritleme ve düşük sıklıkta yıkama koşulları kullanılarak kütinaz deşifre eden klonları teşhis etmek üzere kullanılabilir.

25

Kütinazı deşifre eden klonları teşhis etmek için yine diğer bir yöntem, genomik DNA'nın parçalarını plazmid gibi bir ekspresyon vektörü içine yerlesitmeyi, kütinaz negatif bakterilerin sonucta meydana gelen genomik DNA kitabılığı ile transformasyona uğratılmasını ve daha sonra, transformasyona uğratılmış bakterileri, kütinaz için bir substrati içeren agar (jeloz) üzerine ekmeyi içine alacaktır (örn. maltoz), böylelikle kütinazı eksprese eden klonların teşhis edilmesine izin verecektir.

5 Alternatif olarak, DNA dizilimini deşifre eden  
 enzim, bu dalda yerleşmiş olan standart yöntemler ile;  
 örnek olarak, S.L. Beaucage ve M.H. Caruthers  
 tarafından (1981), Tetrahedron Letters 22, s. 1859-  
 1869'da tarif edilen fosforoamidit yöntemi ile ya da  
 10 Matthes ve arkadaşları tarafından (1984), EMBO J. 3, s.  
 801-805'te tarif edilen yöntem ile sentetik olarak  
 hazırlanabilir. Fosforoamidit yönteminde, oligonükleo-  
 titler örneğin otomatik bir DNA sentezleyici içinde  
 sentezlenir, saflaştırılır, işlenir, bağlanır ve uygun  
 15 vektörler içinde klonlanır.

Son olarak, DNA dizilimi, standart tekniklere  
 uygun olarak, sentetik, genomik ya da cDNA kökenli  
 parçaların birleştirilmesi yolu ile hazırlanan (uygun  
 20 olduğu üzere, bütün DNA diziliminin çeşitli kısımlarına  
 karşılık gelen parçalar) karışık genomik ve sentetik  
 kökenli, karışık sentetik ve cDNA kökenli ya da karışık  
 genomik ve cDNA kökenli olabilir. DNA dizilimi aynı  
 zamanda özel primerler kullanılarak, örneğin ABD  
 25 4,683,202 ya da R.K. Saiki ve arkadaşları (1988),  
 Science 239, 1988, s. 487-491'de tarif edildiği gibi  
 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR=polymerase chain  
 reaction) yolu ile de hazırlanabilir.

### 30 Bölgeye yönelik mutajenez

Bir kütinaz deşifre eden DNA dizilimi izole  
 edildiği ve istenen mutasyon bölgeleri teşhis edildiği  
 zaman, mutasyonlar sentetik oligonükleotitler kullanı-  
 35 larak sokulabilir. Bu oligonükleotitler, istenen mutas-  
 yon bölgelerini yan tarafından bulunduran nükleotit  
 dizilimlerini içerir. Özel bir yöntemde, DNA'nın tek

5 iplikli boşluğu, kütinaz deşifre eden dizilim, kütinaz  
genini taşıyan bir vektör içinde meydana getirilir.  
Daha sonra, istenen mutasyonu taşıyan sentetik  
nükleotit, tek iplikli DNA'nın homolog kısmına işlenir.  
Kalan boşluk daha sonra DNA polimeraz I (Klenow  
10 parçası) ile doldurulur ve yapı, T4 ligaz kullanılarak  
bağlanır. Bu yöntemin özel bir örneği, Morigana ve  
arkadaşları tarafından (1984), Biotechnology 2, s. 646-  
639'da tarif edilmektedir. ABD 4,760,025, kasetin küçük  
alterasyonlarını gerçekleştirmeye yolu ile, çoklu mutas-  
15 yonları deşifre eden oligonükleotitlerin sokulmasını  
açıklamaktadır. Ancak, daha çok çeşit mutasyon bile  
Morinaga yöntemi yolu ile herhangi bir zamanda  
sokulabilir, çünkü çok sayıda, çeşitli uzunluklarda  
oligonükleotitler sokulabilir.

20

Mutasyonların kütinaz deşifre eden DNA dizilimleri  
içine sokulması için diğer bir yöntem, Nelson ve Long  
(1989), Analytical Biochemistry 180, s. 147-151'de  
tarif edilir. PCR reaksiyonlarında primerlerden biri  
25 olarak, kimyasal olarak sentezlenen DNA iplığının  
kullanılması yolu ile sokulan istenen mutasyonu içeren  
bir PCR parçasının 3 aşamalı meydana getirilmesini  
içine alır. PCR ile meydana getirilen parçadan,  
mutasyonu taşıyan bir DNA parçası, kısıtlayıcı  
30 endonükleazlar ile bölünme yolu ile izole edilebilir ve  
bir ekspresyon plazmidi içine yeniden yerleştiri-  
rilebilir.

### 5 Kütinaz varyantlarının ekspresyonu

Buluşa uygun olarak, yukarıda tarif edilen yöntemler yolu ile ya da bu dalda bilinen herhangi bir alternatif yöntem yolu ile meydana getirilen varyantı 10 deşifre eden bir DNA dizilimi, tipik bir biçimde bir promotörü, operatörü, ribozom bağlama bölgesini, translasyon başlatma sinyalini ve istege bağlı olarak represör bir geni ya da çeşitli aktivatör genleri deşifre eden dizilimleri kontrol eden bir ekspresyon 15 vektörü kullanılarak enzim şeklinde, eksprese edilebilir.

#### Ekspresyon vektörü

20 Buluşun bir kütinaz varyantını deşifre eden DNA dizilimini taşıyan rekombinan ekspresyon vektörü, uygun bir biçimde rekombinan DNA prosedürlerine tabi tutulabilen herhangi bir vektör olabilir ve vektör seçimi sıkılıkla sokulacağı konak hücreye bağlı 25 olacaktır. Vektör, bir konak hücre içine sokulduğu zaman, konak hücre genomuna entegre olan ve bütünleştiği kromozom(lar) ile birlikte kopyalanan bir vektör olabilir. Uygun ekspresyon vektörlerinin örnekleri, pMT838'i içine alır.

30

#### Promotör

Vektör içinde DNA dizilimi, işler bir biçimde, uygun bir promotör dizilimine bağlanmalıdır. Promotör, 35 seçilen konak hücrede transkripsiyonel aktivite gösteren ve konak hücreye göre gerek homolog gerekse

5 heterolog proteinleri deşifre eden genlerden türevlenen  
herhangi bir DNA dizilimi olabilir.

Buluşun bir kütinaz varyantını deşifre eden DNA  
diziliminin transkripsiyonunun yönlendirilmesi için  
10 uygun olan promotör örnekleri, özellikle de bakteriyel  
bir konak içinde, *E. coli*'nin *lac* operonunun promotörü,  
*Streptomyces coelicolor* agaraz geni *dagA* promotörleri,  
*Bacillus licheniformis*  $\alpha$ -amilaz geni (*amyL*) promotör-  
leri, *Bacillus stearothermophilus* maltojenik amilaz  
15 geni (*amyM*) promotörleri, *Bacillus amyloliquefaciens*  $\alpha$ -  
amilaz geni (*amyQ*) promotörleri, *Bacillus subtilis* *xylA*  
ve *xylB* genlerinin promotörleri, vb. dir. Fungal bir  
konak içinde transkripsyon için kullanışlı olan  
promotör örnekleri, *A. oryzae* TAKA amilazı deşifre eden  
20 genden türevlenenler, *S. cerevisiae*'den TPI (trioz  
fosfat izomeraz) promotörü (Alber ve arkadaşları,  
(1982), J. Mol. Appl. Genet 1, s. 419-434), *Rhizomucor*  
*miehei* aspartik proteinaz, *A. niger* nötral  $\alpha$ -amilaz, *A.*  
*niger* aside dayanıklı  $\alpha$ -amilaz, *A. niger* glukoamilaz,  
25 *Rhizomucor miehei* lipaz, *A. oryzae* alcalin proteaz, *A.*  
*oryzae* trioz fosfat izomeraz ya da *A. nidulans*  
asetamidazdır.

#### Ekspresyon vektörü

30

Buluşun ekspresyon vektörü, aynı zamanda uygun bir  
transkripsiyon terminatörünü ve ökaryotlarda, buluşun  
 $\alpha$ -amilaz varyantını deşifre eden DNA dizilimine işler  
biçimde bağlı olan poliadenilleme dizilimlerini de  
35 kapsayabilir. Terminasyon ve poliadenilleme dizilim-

5 leri, uygun bir şekilde promotör olarak aynı kaynaklardan türevidir.

Vektör ayrıca, vektörün sorgulanmış konak hücresi içinde kopyalanabilmesini mümkün kıyan bir DNA 10 dizilişini kapsayabilir. Bu tip dizilişlerin örnekleri, pUC19, pACYC117, pUB110, pE194, pAMB1 ve pIJ702 plazmidlerinin replikasyon kökenleridir.

Vektör aynı zamanda, seçilebilir bir markörü de 15 kapsar; örneğin ürünü *B. subtilis* ya da *B. licheniformis*'ten dal genleri gibi konak hücresindeki bir eksigi tamamlayan gen ya da ampisilin, kanamisin, kloramfenikol ya da tetrasiplin direnci gibi antibiyotik direnci kazandıran birini kapsar. Dahası, 20 vektör higromisin direncini arttıran bir markör olan amdS, argB, niaD ve sC gibi *Aspergillus* seleksiyon markörlerini kapsayabilir ya da seçim birlikte transformasyon yolu ile örneğin; WO 91/17243'te tarif edildiği gibi tamamlanabilir.

25

Kütinaz varyantını, promotörü, terminatörü ve diğer elemanları sırası ile deşifre eden buluşun DNA yapısını bağlamak için ve bunları replikasyon için gerekli olan bilgileri içeren uygun vektörlerin içine 30 yerleştirmek için kullanılan prosedürler, bu dalda uzmanlaşmış kimseler tarafından iyi bilinmektedir (örneğin; Sambrook ve arkadaşları, Molecular Cloning: Bir Laboratuvar Kılavuzu, 2. Baskı, Cold Spring Harbor, 1989).

35

### 5 Konak Hücreler

Gerek DNA yapısını gerekse yukarıda tarif edildiği gibi buluşun ekspresyon vektörünü kapsayan buluşun hücresi, avantajlı bir biçimde buluşun kütinaz 10 varyantının rekombinan üretimeinde, konak hücre olarak avantajlı bir biçimde kullanılır. Hücre, varyanti deşifre eden buluşun DNA yapısı ile, konak kromozom içinde DNA yapısının (bir ya da daha fazla kopya halinde) entegre edilmesi ile uygun bir şekilde 15 transformasyona uğrayabilir. Bu entegrasyon, DNA dizilimi hücre içinde daha stabil olarak sürdürüldükçe, genellikle bir avantaj olarak kabul edilir. DNA yapılarının konak kromozom içine entegrasyonu, gele- 20 neksel yöntemlere göre; örneğin, homolog ya da heterolog rekombinasyon yolu ile yapılabilir. Alternatif olarak, hücre yukarıda tarif edildiği gibi, farklı tipte konak hücreleri ile bağlantılı olarak yukarıda tarif edildiği gibi transforme edilebilir.

25 Buluşun hücresi, bir memeli ya da bir böcek gibi yüksek bir organizmanın bir hücresi olabilir, ancak tercihen mikrobiyal bir hücredir; örneğin bakteriyel ya da fungal (maya dahil olmak üzere) bir hücredir.

30 Uygun bakteri örnekleri, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus lentus*, *Bacillus brevis*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus alkalophilus*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus circulans*, *Bacillus lautus*, 35 *Bacillus megaterium*, *Bacillus thuringiensis*, veya *Streptomyces lividans* ya da *Streptomyces murinus* gibi Gram pozitif bakteriler ya da *E. coli* gibi gram negatif

5 bakterilerdir. Bakterilerin transformasyonu, örneğin protoplast transformasyonu yolu ile ya da bu daldan doğal olarak bilinen şekilde uzman hücreler kullanılarak gerçekleştirilebilir.

10 Maya organizması, lehte olacak şekilde *Saccharomyces* ya da *Schizosaccharomyces* türlerinden; örneğin *Saccharomyces cerevisiae*'den seçilebilir.

Konak hücre, kamçılı bir mantar da örneğin;  
 15 *Aspergillus* türüne ait olan bir suş, en çok tercih edildiği üzere *Aspergillus oryzae* ya da *Aspergillus niger*, ya da *Fusarium oxysporum*, *Fusarium graminearum* (mükemmel halde *Gibberella zae* olarak adlandırılır, daha önceki *Sphaeria zae* olarak adlandırılıyordu,  
 20 *Gibberella roseum* ve *Gibberella roseum* f. sp. *Cerealis* ile eş anlamlı) ya da *Fusarium sulphureum* (mükemmel halde *Gibberella puricaris* olarak adlandırılır, *Fusarium trichotheciooides*, *Fusarium bactridiooides*,  
 25 *Fusarium sambucium*, *Fusarium roseum* ve *Fusarium roseum* var. *graminearum* ile eş anlamlı), *Fusarium cerealis* (*Fusarium crookwellense* ile eş anlamlı) ya da *Fusarium venenatum* gibi *Fusarium*'un bir suşu olabilir.

Tercih edilen bir düzenlemeye, konak hücre proteaz  
 30 eksikliği olan ya da proteaz eksik bir suştur.

Bu örneğin, "alp" isimli proteaz geni eksiltilmiş alkalin proteaza sahip olan, *Aspergillus oryzae* JaL 125 proteaz eksik suş olabilir. Bu suş WO 97/35956'da (Novo  
 35 Nordisk) tarif edilmektedir.

5 Kamçılı mantar hücreleri, protoplast oluşumunu ve protoplastların transformasyonunu içine alan, takiben hücre duvarının bu dalda doğal olarak bilinen bir şekilde rejenerere edildiği bir işlem yolu ile transforme edilebilir. Konak mikroorganizma olarak *Aspergillus*'un 10 kullanımı, içeriği buraya referans olarak dahil edilen EP 238 023'te (Novo Nordisk A/S) tarif edilir.

**Transformantın kültive edilmesi ile, kütinaz varyantının meydana getirilmesi**

15 Buluş, diğerleri arasında, buluşun kütinaz varyantını meydana getirme yöntemi ile ilgili olup, bu yöntem varyantın üretilmesine yardımcı olan koşullar altında, konak hücrenin kültive edilmesini ve hücrelerden 20 ve/veya kültür vasatından varyantın kazanılmasını kapsar.

Hücreleri kültive etmek için kullanılan vasat, araştırılan konak hücreyi üretmek için ve buluşun 25 kütinaz varyantının ekspresyonunun elde edilmesine uygun olan herhangi bir geleneksel vasat olabilir. Uygun vasatlar, ticari kaynaklardan temin edilir ya da yayımlanmış yöntemlere göre hazırlanabilir (örnek olarak; Amerikan Tipi Kültür Kolleksiyonu katalog- 30 larında tarif edildiği gibi).

Konak hücrelerden salgılanan kütinaz varyantı, iyi bilinen prosedürler yolu ile, hücrelerin santrifüje edilerek ya da filtre edilerek vasattan ayrılması ve 35 amonyum sülfat gibi bir tuz aracılığı ile vasatın proteinli bileşenlerinin çöktürülmesi, takiben iyon değişimi kromatografisi, affine kromatografisi ve

5 benzerleri gibi kromatografik prosedürlerin kullanılması da dahil olmak üzere, uygun bir şekilde kültür vasatından geri kazanılabilir.

#### **Bitkilerde varyantın eksprese edilmesi**

10

Mevcut buluş aynı zamanda, bu enzimi geri kazanılabilir miktarlarda eksprese etmek ve meydana getirmek üzere, buluşun varyantını deşifre eden DNA dizilimi ile transforme edilen transjenik bir bitki,

15 bitki parçası ya da bitki hücresi ile de ilgilidir. Enzim bitkiden ya da bitki parçasından geri kazanılabilir. Alternatif olarak, rekombinan enzimi içeren bitki veya bitki parçası bu şekilde kullanılabilir.

20

Transjenik bitki dikotiledon ya da monokotiledon; kısaca dikot ya da monokot olabilir. Monokot bitkilerin örnekleri, çimen (çayır otu; Poa) gibi otlar, Agrostis gibi ılıman bölge tahilları, delice, yumak otu gibi hayvan yemleri ve tahillardır; örneğin buğday, yulaf, 25 çavdar, arpa, pirinç, dari ve misirdir.

30

Dikot bitkilerin örnekleri tütün, acı bakla gibi baklagiller, patates, şeker pancarı, nohut, fasulye ve soya fasulyesi ve karnabahar gibi turpgiller (Brassicaceae familyası), kolza yağ tohumu ve yakından ilişkili model organizma *Arabidopsis thaliana*'dır.

35

Bitki parçalarının örnekleri, gövde, kallus, yapraklar, kök, meyveler, tohumlar ve tuberlerdir (=yumrular). Bu bağlamda, kloroplast, apoplast, mitokondri, vaküol, peroksizomlar ve sitoplazma gibi spesifik bitki dokuları da bitki parçası olarak kabul

5 edilir. Dahası, hangi doku kökeninden olursa olsun, herhangi bir bitki hücresi, bitkinin bir parçası olarak kabul edilir.

Buluşun bakış açısı içine dahil edilenler, bu tip  
10 bitkilerin, bitki parçalarının ve bitki hücrelerinin soylarıdır.

Buluşun varyantını eksprese eden transjenik bitki ya da bitki hücresi, bu dalda bilinen yöntemlere uygun  
15 olarak inşa edilebilir. Kisacası, bitki veya bitki hücresi, buluşun enzimini deşifre eden bir ya da daha fazla ekspresyon yapısının bitki konak genomu içine dahil edilmesi ve sonuçta meydana gelen modifiye edilmiş bitki ya da bitki hücresinin transjenik bir  
20 bitki veya bitki hücresi içine çoğaltılması yolu ile inşa edilir.

Uygun şekilde, ekspresyon yapısı bitki ya da  
25 seçilen bitki parçasındaki genin ekspresyonu için gereken uygun düzenleyici dizilikler ile işler biçimde ilişkili olarak, buluşun enzimini deşifre eden bir geni kapsayan bir DNA yapısıdır. Ayrıca ekspresyon yapısı, ekspresyon yapısının entegre edildiği konak hücrelerinin ve araştırılan bitkiye yapının sokulması için  
30 gereken DNA diziliklerinin təshisi için seçilebilir bir markörü kapsayabilir (sonucusu kullanılan DNA sokulma yöntemine bağlıdır).

Promotör ve terminatör dizilikleri gibi düzenleyici diziliklerinin ve isteğe bağlı olarak, sinyal veya transit diziliklerinin seçimi örneğin; istenen enzimin ne zaman, nerede ve nasıl eksprese edilmesi

5 temel alınarak tayin edilir. Örnek olarak; buluşun  
 enzimini deşifre eden genin ekspresyonu yapıcı ya da  
 indükleyici olabilir ya da geliştirici olabilir, aşama  
 ya da dokuya özel olabilir ve gen ürünü, özel olarak  
 tohumlar veya yapraklar gibi bir bitki parçasını ya da  
 10 dokuyu hedef alabilir. Düzenleyici dizimler, örneğin  
 Tague ve arkadaşları tarafından Plant, Phys., 86, 506,  
 1988'de tarif edilmektedir.

Yapıcı ekspresyon için 35S-CaMV promotörü kullanı-  
 15 labilir (Franck ve arkadaşları, 1980, Cell 21: 285-  
 294). Organa özel promotörler, örneğin tohumlar, patates  
 yumruları ve meyveler gibi saklama depo dokularından  
 bir promotör olabilir (Edwards & Coruzzi, 1990, Annu.  
 Rev. Genet. 24: 275-303) ya da meristemler gibi  
 20 metabolik depo dokularından (Ito ve arkadaşları, 1994,  
 Plant Mol. Biol. 24: 863-878) bir promotör olabilir,  
 pirinçten glutelin, prolamin, globulin veya albümin  
 promotörü gibi tohumda özel bir promotör (Wu ve  
 arkadaşları, Plant and Cell Physiology Vol. 39, No. 8,  
 25 s. 885-889 (1998)), legümین B4'ten bir Vicia faba  
 promotörü ve Conrad U. ve arkadaşları tarafından  
 Journal of Plant Physiology Vol. 152, No. 6, s. 708-711  
 (1998)'de tarif edilen Vicia faba'dan bilinmeyen tohum  
 proteini geni, tohum yağı gövde proteininden bir  
 30 promotör (Chen ve arkadaşları, Plant and cell  
 physiology vol 39, No. 9, s. 935-941 (1998), Brassica  
 napus'tan saklama proteini napA promotörü ya da bu  
 dalda bilinen herhangi bir diğer özel promotör  
 olabilir; örnek olarak WO 91/14772'de tarif edildiği  
 35 gibi olabilir. Ayrıca, promotör pirinç ya da domatesten  
 rbcS promotörü gibi yaprağa özel bir promotör olabilir  
 (Kyozuka ve arkadaşları, Plant Physiology Vol. 102, No.

5 3 s. 991-1000 (1993), klorella virüsü adenin  
metiltransferaz geni promotörü olabilir (Mitra, A. ve  
Higgins, DW, Plant Molecular Biology Vol. 26, No. 1 s.  
85-93 (1994), ya da pirinçten aldP gen promotörü  
olabilir (Kagaya ve arkadaşları, Molecular and General  
10 Genetics Vol. 248, No. 6, s. 668-674 (1995), ya da  
patates pin2 promotörü gibi yara ile induklenebilir bir  
promotör olabilir (Xu ve arkadaşları, Plant Molecular  
Biology Vol. 22, No. 4, s. 573-588 (1993)).

15 Promotör artırmacı bir eleman, bitkideki enzimin  
daha yüksek ekspresyonuna ulaşmak üzere kullanılabilir.  
Örneğin, promotör artırmacı eleman, enzimi deşifre eden  
nukleotit dizilimi ve promotör arasına yerleştirilen  
bir intron olabilir. Örnek olarak, Xu ve arkadaşları -  
20 yukarıda yer verilen literatür- ekspresyonu artırmak  
üzere, pirinç aktin 1 geninin birinci intronunun  
kullanımını açıklamaktadır.

Seçilebilir markör geni ve ekspresyon yapısının  
25 diğer parçaları, bu dalda mevcut bulunanlar arasından  
seçilebilir.

DNA yapısı, Agrobacterium aracılı transformasyon,  
virüs aracılı transformasyon, mikro enjeksiyon,  
30 parçacık bombardımanı, biyolistik transformasyon ve  
elektroporasyon da dahil olmak üzere (Gasser ve  
arkadaşları, Science, 244, 1293; Potrykus, Bio/Techn.  
8, 535, 1990; Shimamoto ve arkadaşları, Nature, 338,  
274, 1989), bu dalda bilinen geleneksel tekniklere göre  
35 bitki genomu içine dahil edilir.

5       Günümüzde, *Agrobacterium tumefaciens* aracılı gen transferi, transjenik dikotillerin meydana getirilmesi için seçilen yöntemdir (genel değerlendirme için Hooykas & Schilperoort, 1992 Plant Mol. Biol. 19: 15-38), ancak bu bitkiler için genellikle başka 10 transformasyon yöntemlerinin tercih edilmesine rağmen, monokotilleri transforme etmek için de kullanılabilir. Günümüzde, transjenik monokotillerin meydana getirilmesi için seçilen yöntem, embriyonik kalluslar ya da gelişen embriyoların partikül bombardımanıdır (transforme eden DNA ile kaplı mikroskopik altın veya tungsten parçacıkları) (Christou, 1992. Plant J. 2: 275-281; Shimamoto, 1994. Curr. Opin. Biotechnol. 5: 158-162; Vasil ve arkadaşları, 1992. Bio/Technology 10: 667-674). Monokotillerin transformasyonu için 15 alternatif bir yöntem, Omirulleh S. ve arkadaşları tarafından, Plant Molecular Biology Vol. 21, No. 3, s. 415-428'de (1993) tarif edildiği gibi protoplast transformasyonunu temel alır.

25      Transformasyonun ardından, ekspresyon yapılarının dahil edilmiş olduğu transforme ediciler (transformantlar) seçilir ve bu dalda iyi bilinen yöntemlere göre bütün bitkiler içine rejenere edilir.

### 30      MATERİYAL VE YÖNTEM

#### Plazmidler

##### PJSO026

35      Bu plazmid, WO 97/07205'te ve J.S. Okkels (1996) "Bir pYES vektöründe bir "A URA3-promotörünün eksiltmesi, *Saccharomyces cerevisiae*'deki fungal lipazın

5 ekspresyon düzeyini artırmaktadır. Rekombinan DNA Biyoteknolojisi III: Biyolojik ve Mühendislik Bilimlerinin Entegrasyonu, Annals of New York Academy of Sciences Vol. 782'de tarif edilen *S. cerevisiae* ekspresyon plazmididir.

10

PFuku83

Bu bir mayadır ve pJS0026'dan inşa edilen bir TPI promotörünün kontrolü altında *H. insolens* kütinazın ekspresyonu için *E. coli* mekik vektörüdür.

15

**Substrat**

BETEB

Tereftalik asit bis(2-hidroksietil)ester  
20 dibenzoat, burada BETEB (benzoil-etilen-tereftalik-  
etelen-benzoat) olarak kısaltılmıştır. Tereftalik asit  
bis (2-hidroksietil) ester ve benzoik asitten hazırla-

landı.

25

**Lipaz aktivitesi (LU)**

Lipaz için bir substrat, emülsifiyan olarak Arap zamkı kullanılarak tributirinin (gliserin tributirat) emülsifiye edilmesi yolu ile hazırlanır. Tributirinin  
30 30°C'de pH 7'de hidrolizini, dengeli pH'da titrasyon deneyi takip eder. Bir ünite lipaz aktivitesi (1 LU), standart koşullarda 1  $\mu$ mol butirik asit/dakika serbestleyebilen enzim miktarına eşittir.

35

### 5 Ayırt edici tarama kalorimetresi (DSC)

Numune ve referans çözeltileri, kalorimetreye numunelerin yüklenmesinden hemen önce, dikkatli bir biçimde gazlarından arındırılır (referans: enzimsiz tampon). Numune ve referans çözeltileri (yaklaşık olarak 0.5 ml), 5°C'de, 20 dakika süre ile termal olarak önceden ekilibre edilir. DSC taraması, yaklaşık olarak 90K/saat tarama hızında, 5°C ila 95°C'de yapılır. Denatürasyon ısları, yaklaşık olarak +/- 1°C doğrulukta tayin edilir. MicroCal Inc.'dan VP-DSC deneyler için uygundur.

### Yöntemler

#### 20 PCR Koşulları

1. aşama: 94°C, 120 saniye
2. aşama: 94°C, 60 saniye
3. aşama: 50°C, 60 saniye
4. aşama: 72°C, 150 saniye
- 25 2. aşamaya geri fön, 35 çevrim
5. aşama: 72°C, 480 saniye
6. aşama: 4°C, sürekli

### ÖRNEKLER

30

#### Örnek 1: Kütinaz varyantlarının hazırlanması

H. insolens kütinazı deşifre eden bir DNA dizilimi, ABD 5.827.719'da (Novo Nordisk) tarif 35 edildiği gibi elde edildi ve buradaki SEQ ID No: 1'de gösterilen DNA dizilimine sahip oldukları bulundu.

5 Varyantlar, lokalize tesadüfi mutajenez ve BETEB plakları üzerinde 1 gün süre ile, 60°C'de inkübasyon ile pozitif klonların seçilmesi yolu ile hazırlandı. BETEB plakları, 200 ml/l 500 mM glisin tamponu (pH 8.5), 1.25 g/l BETEB (sıcak etanol içinde çözündürüldü) 10 ve 20 g/l agar içeriyordu.

Üç pozitif varyant izole edildi ve bunların amino asit dizilimi tayin edildi. Ebeveyn *H. insolens* kütinaza kıyasla, aşağıdaki modifikasyonlara sahip 15 oldukları bulundu.

A14P + E47K

E47K

E179Q

20

#### Örnek 2: Bölgeye yönelik mutasyon

E6Q + E47K+ R51P ikame işlemlerine sahip olan *H. insolens* kütinazın bir varyantı, aşağıdaki şekilde 25 hazırlandı:

Bir çift PCR primeri, amino asit ikame işlemlerini yapacak şekilde, ortaya çıkan yakındaki enzim bölgelerinin aşağıdaki şekilde (yıldız işaretleri yapılan 30 mutasyonu gösterir) kullanımını sağlayarak tasarlandı:

Üst primer: E6Q F

cgg cag ctg gga gcc atc c\*ag aac

*Pvu* II

Alt primer: E47K, R51P

35 cgc cct gga tcc aga tgt tcg\* gga tgt ggg act t\*aa  
ggc

5

*BamH I*

PCR, yukarıda tarif edilen PCR koşulları altında şablon olarak pFukuNL83 ve bu primerler kullanılarak yürütüldü.

10

Elde edilen PCR parçası Clontech Spincolumn ile saflaştırıldı ve *Pvu II* ve *BamH I* ile dijeste edildi (enzimle kesildi).

15

Sonuçta meydana gelen parça jel ile saflaştırıldı ve aynı kısıtlayıcı enzim bölgeleri ile dijeste edilmiş olan pFukuNL83'e bağlandı.

20

Örnek 3: Kütinaz varyantlarının ısıya karşı dayanıklılığı

Varyantlar

İsya karşı dayanıklılık (termo stabilite), *H. insolens* kütinaz ve bunun aşağıdaki varyantları için, aşağıda tarif edildiği gibi test edildi:

A14P+ E47K

E47K

30

E179Q

E6Q+ E47K+ R51P

A14P+ E47K+ E179Q

E6Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179Q

E6Q+ E10Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179Q

35

5

Ayırt edici Tarama Kalorimetresi (DSC)

Kütinaz varyantlarının ısıya karşı dayanıklılıkları, pH 4.5'te (50 mM asetat tamponu) ve pH 8.5'te (50 mM glisil -glisin tamponu) DSC yolu ile araştırıldı. 10 Isı ile denatürasyon ısısı,  $T_d$ , sabit programlanmış ısıtma hızında enzim çözeltilerinin ısıtilmasından sonra elde edilen termogram olarak ( $T$  karşı  $C_p$ ), denatürasyon pikinin (majör endotermik pik) en üst noktası olarak alındı.

15

Ebeveyn kütinazın, pH 8.5'te 63°C'lik  $T_d$  sahip olduğu bulundu. Yukarıdaki varyantların altısının, 70-73°C'lik  $T_d$  sahip oldukları; diğer bir deyişle, 7-10° düzelleme olduğu bulundu.

20

Ebeveyn kütinazın pH 4.5'te 61°C'lik  $T_d$  sahip olduğu bulundu. Yukarıdaki varyantların beşinin, 64-66°C'lik  $T_d$  sahip oldukları; diğer bir deyişle, 3-5° düzelleme olduğu bulundu.

25

BETEB hidrolizi

*H. insolens* kütinaz ve yukarıdaki varyantlarının ısıya karşı dayanıklılığı, yükseltilmiş ıslarda, BETEB hidrolizi yolu ile ölçüldü. Her bir kütinaz için, aşağıdaki karışım, 55-70°C aralığındaki çeşitli ıslarda, 17 saat süre ile inkübe edildi:

35

0.1 ml 0.5 M glisil- glisin tamponu (pH 8.5)

0.1 ml etanol içinde çözündürülmüş % 0.5 BETEB

0.1 ml enzim çözeltisi (yaklaşık 25 LU/ml

## 5      0.7 ml Milli Q su

Hidrolizin derecesi, inkübasyondan sonra ölçüldü.  
Sonuçlar, aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

|      | Varyant  | Varyant  | Ebeveyn  |
|------|----------|----------|----------|
|      | 27 LU/ml | 25 LU/ml | 24 LU/ml |
| 55°C | % 98     | % 99     | % 72     |
| 60°C | % 91     | % 83     | % 33     |
| 65°C | % 66     | % 13     | % 7      |

10

Bu sonuçlar, varyantların ısiya karşı dayanıklılığının ebeveyn kütinaza kıyasla arttığını açıkça göstermektedir.

15      BETEB hidrolizi

*H. insolens* kütinaz ve yukarıdaki varyantların üçünün ısiya karşı dayanıklılığı, 2 saat süre ile, 60°C'de BETEB hidrolizi yolü ile ölçüldü. Hidroliz, ısının 60°C'ye sabitlenmesi ve kütinaz dozunun 20 degistirilmesi dışında yukarıdaki koşullarda yürütüldü. Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

| LU/ml | Varyant | Varyant | Varyant | Ebeveyn |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| 0     | % 0     | % 0     | % 0     | % 0     |
| 10    | % 97    | % 99    | % 9     | % 6     |
| 20    | % 98    | % 99    | % 74    |         |
| 50    | % 98    | % 94    | % 93    | % 15    |
| 100   | % 88    | % 69    | % 92    | % 34    |
| 300   |         |         |         | % 41    |
| 600   |         |         |         | % 63    |
| 1200  |         |         |         | % 82    |

5        Bu sonuçlar, 60°C'de hidrolizin, varyantlarla  
ebeveyn kütinazdan çok daha hızlı olduğunu göstermek-  
tedir.

#### Örnek 4: c3ET Hidrolizi

10

H. insolens kütinaz ve yukarıdaki varyantların  
beşinin ısiya karşı dayanıklılığı, yükseltilmiş ısi-  
larda, c3ET'nin hidrolizinde ölçüldü. Her bir kütinaz  
için, aşağıdaki karışım, çeşitli ıslarda 2 saat süre  
15      ile inkübe edildi.

0.115 mg c3ET (0.1 ml HFIP içinde çözündürülülmüş 2  
mM c3ET, reaksiyon kabına alındı. Çözücü basıncı altında  
uzaklaştırıldı, daha sonra gece boyunca 70°C'de kuru-  
20      tuldu.)

0.1 ml 0.5 M glisil- glisin tamponu (pH 8.5)  
0.1 ml enzim çözeltisi (yaklaşık 600 LU/ml)  
0.8 ml Milli Q su

25

İnkübasyondan sonra, 2 ml 1,1,1,3,3,3-Hekzafloro-  
2- propanol (HFIP), her bir reaksiyon karışımına ilave  
edildi, daha sonra hidroliz oranı HPLC yolu ile  
ölçüldü. Şekil 3'te gösterilen sonuçlar, varyantların,  
30      ebeveyn kütinaza kıyasla ısiya karşı artmış  
dayanıklılığa sahip olduğunu açıkça göstermektedir.

#### Örnek 5: İplik üzerinde c3ET Hidrolizi

35        H. insolens kütinaz ve yukarıdaki varyantların  
beşinin ısiya karşı dayanıklılığı, yan ürün olarak c3ET  
içeren polyester iplik kullanılarak test edildi.

5 Aşağıdaki substrat karışımı, 60°C ya da 65°C'de önceden inkübe edildi:

0.1 g polyester iplik  
 0.2 ml 0.5 M glisil- glisin tamponu (pH 8.5)  
 10 1.7 ml Milli Q su

Ön inkübasyondan sonra, 0.1 ml enzim çözeltisi (yaklaşık olarak 1000 LU/ml), her bir reaksiyon kabına ilave edildi ve 17 saat süre ile inkübe edildi. Daha 15 sonra 2 ml HFIP ilave edildi ve 30 dakika süre ile ekstre olmaya ve polyester ipliğiin yüzeyinde bulunan c3ET hidrolize etmeye bırakıldı; daha sonra hidroliz oranı ölçüldü. Sonuçlar Şekil 4'te gösterilmektedir.

20 Varyantların, polyester iplik üzerinde c3ET'nin hidrolize edilmesi için ebeveyn kütinazdan daha etkin olduğu görülmektedir. Bir varyant, 65°C'de 60°C'dekinden daha yüksek hidroliz oranı vermektedir.

25 Örnek 6: İplığın kütinaz varyantı ile muamelesi

Farklı ıslarda veya dozajlarda, polyester iplığın c3ET hidrolizinin süreleri incelendi. Farklı ıslardaki süre, Şekil 5'te gösterilmektedir. Optimum 30 ısunın 65°C'de olduğu görülmektedir. 70°C'de, aktivitenin hala yaklaşık yarısı kalmıştır. Artmış enzim dozajı ile süre, Şekil 6'da gösterilmektedir. 275 ve 550 LU/ml'deki eğriler aynı gibi görülmekte olup, bu hidroliz oranının 100 ila 275 LU/ml dozaj arasında bir 35 düzeye ulaştığını göstermektedir. 200 LU/ml'nin yeterli olduğu varsayılmaktadır.

5      **Örnek 7: Polyesterin reaktif boyası ile boyanması**

Aşağıdaki polyester kumaşlar muamele edildi:

Dokuma kumaş; yaklaşık 2 x 2 cm, 34 mg

Triko -örgü- kumaş; yaklaşık 1.5 x 1.5 cm, 50 mg

10

Her bir kumaş parçası, 0.9 ml 50 mM GlyGly (glisil- glisin) tamponu (pH 8.5) ve H. insolens kütinaz (1100 LU/ml) varyantının 0.1 ml çözeltisi içine batırıldı ve 65°C ya da 70°C'de inkübe edildi. Bir gün 15 sonra, 0.1 ml diğer bir enzim çözeltisi ilave edildi, inkübasyona iki gün daha devam edildi, kumaşlar dışarı çıkarıldı ve su içinde çalkalandı. Ebeveyn kütinaz ile bir mukayese deneyi yapıldı ve enzimsiz olacak şekilde, aynı yolla bir boş deneme yapıldı.

20

Kumaşlar, 3 litre deiyonize su içinde, 60°C'de 30 dakika süre ile, 9 g 120 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 60 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> karışımı içinde karıştırıldı ve daha sonra, akan ılık su ile çalkalandı. Reaktif boyası Kromofor-NHPh-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na yapısına sahip olan Celmazol Brilliant Blue B -Celmazol Parlak Mavi B- (Mitsui Chemical Co., Japonya'nın ürünlüğü) idi.

Dört deneyin hepsinde (dokuma ve triko, 65° ve 30 70°C) kumaşlar homojen bir biçimde boyandılar.

**Örnek 8: Triko kumastan polyester parçalarının çözünür hale getirilmesi**

35      Triko polyester kumastan (PET, etilenglikol ve tereftalik asidin bir polimeri) 1 x 1 cm'lik bir

5 numune, 1 saat süre ile, 1 ml tampon içinde, pH 10'da, 60°C'de 0.01 mg *H. insolens* kütinaz varyantı ile inkübe edildi. Reaksiyon karışımı ayrıldı ve tereftalik asidin serbestlenmesi, 250 nm'de OD ölçülmlesi ( $OD_{250}/\text{mg PET}$  olarak ifade edilir) yolu ile bulundu. Enzimsiz olarak 10 ya da ebeveyn kütinaz ile mukayese testleri yapıldı.

Sonuçlar:

|          | Enzim            | $OD_{250}$ |
|----------|------------------|------------|
| Buluş    | Kütinaz varyantı | 4.5        |
| Referans | Ebeveyn kütinaz  | 0.3        |
|          | Yok              | 0.1        |

15 Sonuçlar, varyantın polyesteri çözündürmede etkili olduğunu göstermektedir.

Diğer bir deneyde, kütinaz varyantı 2 saat süre ile, 65°C'de, iyonik olmayan bir sürfaktan (alkol etoksilat, ürün ismi Softanol 50) ilavesi ile ya da bu 20 ilave yapılmaksızın, 0.5 ila 200 LU/ml çeşitli miktarlarda varyant kullanılarak test edildi. Sonuçlar, iyonik olmayan bir sürfaktan varlığında, daha fazla çözünürlük gösterdi.

#### 25 Örnek 9: Polikaprolakton ve polyester film hidrolizi

Yaklaşık olarak 0.1 g polikaprolakton veya polyester film tüpler içine kondu. *H. insolens* Kütinaz (450 LU) ile veya bu olmaksızın 5 ml 50 mM GlyGly 30 tamponu (pH 8.5) içine batırıldı. 70°C'de 5 saat süre ile inkübe edildi. Reaksiyondan sonra, hem polikaprolakton hem de polyester film ile, enzimli tüplerin

5 yüzeyinde ince bir hidrolizat tabakası gözledik. Diğer yandan, enzimsiz kontrollerde hiçbir değişiklik gözlenmedi. Polikaprolaktonda ise, %10 ağırlık kaybı vardı. Polyesterin ağırlığında değişiklik görmedi.

10       **Örnek 10: cPET hidrolizi**

Kütinaz varyantının performansı, ebeveyn enzim (*H. insolens* kütinaz) ile mukayese edildi. Deneyler aşağıdaki şekilde yapıldı:

15       Oligomer iplikli bir PET kumaştan (yaklaşık 4 cm x 13 cm) örnek kumaş parçası (siyah), mini tergitometre aleti olarak adlandırılan cihaz içinde, göreceli olarak düşük çalkalamada enzim ile muameleye tabi tutuldu. PET 20 kumaş, ekseni etrafında dönen silindirik, delikli bir ayak (çapı yaklaşık 2 cm, yüksekliği yaklaşık 6 cm) üzerine, PET kumaşın oligomer lekeli tarafı silindirin dışına bakacak şekilde monte edilir.

25       Kumaş, incelenen ısında (burada 65°C), muamele çözeltisinin 100 ml'sini içeren 150 ml'lik cam beher içine daldırılır. Araştırılan işlem süresinin (burada 90 dakika) ardından, PET kumaş örneği banyodan çıkarılır ve deiyonize su içinde çalkalanır ve açık 30 havada kurutulur.

35       İşlemeden sonra, kumaşlar oligomer lekesi olan taraflarına göre görsel olarak sıralanır (oligomer lekelerinin çıkışmasına göre). Sıralama aşağıdaki şekilde:

5 -2: Numune boş numuneden (enzimsiz) belirgin bir biçimde daha kötüdür

-1: Numune boş numuneden (enzimsiz) hafifçe daha kötüdür

0: Numune boş numuneden ayırt edilemez

10 1: Numune boş numuneye göre hafifçe daha iyidir

2: Numune boş numuneye göre belirgin bir biçimde daha iyidir.

Aynı zamanda, numune kumaş parçaları renk 15 kuvvetini (600 nm'deki K/S değeri) kantifiye etmek için spektrofotometrik olarak da okunur (cihaz: Hunterlab Reflektometresi).

Aşağıdaki tablo, benzer koşullar altında 20 enzimlerin performansını mukayese eden bir deney için test koşullarını özetlemektedir:

Isı : 65°C

Tampon/pH : 50 mM glisin tamponu, pH

25 10.3

Muamele süresi (dakika): 90

Enzim dozajı (LU/g) : 30000

Deney sonuçları, aşağıda özetlenmektedir.

30

| Enzim           | Görsel sıralama (ortalama) | K/S Fark @ 600 nm |
|-----------------|----------------------------|-------------------|
| Yok             | 0 (tanımlanmış)            | 2.33              |
| Ebeveyn kütinaz | 0                          | 2.38              |
| Kütinaz varyant | 1.5-2.0                    | 2.89              |

5 Bu deney dizisinden, araştırılan test koşullarında  
 kütinaz varyantı PET kumaştan oligomer lekelerinde  
 önemli bir temizleme temin ederken, ebeveyn enzimin  
 sadece çok sınırlı etki temin ettiği ya da hiç etki  
 sağlamadığı (muhtemelen enzimin aktivitesini sürdürmesi  
 10 için ısının çok yüksek olması nedeniyle) görülmektedir.

#### **Örnek 11: cPET hidrolizi**

H. insolens kütinazın varyantının pH ve ısısı,  
 15 model disperse boyama deneyinde test edildi. Deneyler  
 aşağıdaki şekilde yapıldılar:

Oligomer ile lekelenmiş bir PET numune kumaş  
 parçası (siyah), Werner Mathis Labomat içinde tipik  
 20 disperse boyama sıralaması koşullarına tabi tutulur.  
 İşlemin genel olarak gözden geçirilmesinden sonra,  
 numune kumaş parçası tampon çözeltisine ilave edilir,  
 130°C'ye ısıtılır, işleme ısısına soğutulur. Enzim ya  
 da tampon ilave edilir ve daha sonra, 30 dakika süre  
 25 ile istenen ısında tutulur. Çözelti oda sıcaklığına  
 kadar soğutulur ve yıkama çözeltisi içindeki bulanıklık  
 ölçülür. Bulanıkluktaki azalma, hidrolize olan cPET  
 oligomerlerine karşılık gelen kütinaz aktivitesinin  
 doğrudan ölçülmüdür.

30

#### Denevin ayrıntılı tarifi:

Siyah renkli PET numune kumaş parçası (yaklaşık  
 olarak 4 cm x 13 cm), 0.2 g/l Lutensol AT11 (BASF)  
 35 içeren 140 ml 100 mM Britton-Robinson tamponuna ilave  
 edilir ve Labomat (dakikada 32 dönüş) içine yüklenir.

5 Labomat, 9°C/dakikalık gradyanda, 130°C'de ısıtı-  
lır ve 10 dakika süre ile tutulur.

10 Beherler, 9°C/dakikalık gradyanda çalışma ısısına  
(aşağıdaki tabloya göre) soğutulur ve 1 dakika süre ile  
tutulur.

15 10 mL enzim çözeltisi (varyanttan 100 LU/ml) ya da  
uygun pH'daki tampon çözeltisi (0 LU/ml) beherlere  
enjekte edilir.

15 Labomat, 2°C/dakikalık gradyanda kullanılan ısıya  
yeniden ısıtilir ve 30 dakika süre ile tutulur.

20 Kumaş numunesi parçaları çıkartılır ve yıkama  
sivisi oda sıcaklığına kadar soğutulur.

Yıkama sıvılarının bulanıklığı ölçülür.

Değerlendirme: Bulanıklık Hach 18900 Oranlı  
25 Türbidimetresi içinde (1.8, 18 ve 180 NTU Bulanıklık -  
türbidite- Standardı ile standardize edilmiştir)  
ölçülür. Enzim performansı, boş sıvının (enzimsiz  
sıvının) bulanıklığı ve enzimle muamele edilmiş sıvının  
bulanıklığı arasındaki fark olarak, boş sıviya göre  
30 hesaplanır.

Kütinaz varyantının göreceli performansı (bulanıklıkta azalma) hesaplanır ve sonuçlar, aşağıdaki  
tabloda gösterilmektedir. Negatif bir sayı elde  
35 edildiği zaman, sonuç "negatif" olarak verilir. Negatif

5 bir sayı, düzenlemenin bir varyasyonunun neden olduğu suni bir oluşum olarak varsayıılır.

| İş   | pH 7    | pH 8    | pH 9 | pH 10   |
|------|---------|---------|------|---------|
| 60°C | 39      | 57      | 37   | 14      |
| 65°C | 39      | 16      | 60   | 30      |
| 70°C | 25      | 12      | 54   | 33      |
| 75°C | 22      | 50      | 114  | 58      |
| 85°C | Negatif | Negatif | 15   | Negatif |

Sonuçlar, kütinaz varyantının optimum oligomer 10 uzaklaştırmasının pH 9 ve 75°C civarında olduğu, geniş bir pH ve ısı aralığında aktif olduğunu göstermektedir. İnaktivasyon 85°C'de veya daha yüksek ıslarda meydana gelir gibi görülmektedir.

#### 15 Örnek 12: cPET hidrolizi

Muamele süresinin etkisi, *H. insolens* kütinazının varyantı için bir model disperse boyama deneyinde araştırılmıştır. Araştırmalar aşağıdaki şekilde gerçek-20 leştirilmiştir:

Oligomer ile lekelenmiş bir PET numune kumaş parçası (siyah), Werner Mathis Labomat içinde tipik disperse boyama sıralaması koşullarına tabi tutulur. 25 İşlemin genel olarak gözden geçirilmesinden sonra, numune kumaş parçası 130°C'ye ısıtılan tampon çözeltisine ilave edilir, işleme ısısına geri soğutulur. Enzim ya da tampon (100 mM Britton-Robinson pH 9) ilave edilir ve daha sonra, 0-40 dakika süre ile 75°C'de 30 tutulur. Çözelti oda sıcaklığına kadar soğutulur ve

5 yıkama çözeltisi içindeki bulanıklık ölçülür. Bulanıklıktaki azalma, hidrolize olan cPET oligomerlerine karşılık gelen kütinaz aktivitesinin doğrudan ölçü-  
müdür.

Denevin ayrıntılı tarifi:

10

Siyah renkli PET numune kumaş parçası (yaklaşık olarak 4 cm x 13 cm), 0.2 g/l Lutensol AT11 (BASF) içeren 140 ml 100 mM Britton-Robinson tamponuna ilave edilir ve Labomat (dakikada 32 dönüş) içine yüklenir.

15

Labomat, 9°C/dakikalık gradyanda, 130°C'de ısıtı-  
lır ve ısı 10 dakika süre ile bu şekilde tutulur.

20

Beherler, 9°C/dakikalık gradyanda 75°C'ye soğutu-  
lur ve 1 dakika süre ile bu şekilde tutulur.

10 mL enzim çözeltisi (varyanttan 100 LU/ml) ya da  
pH 9.0 100 mM Britton-Robinson tamponu (0 LU/ml)  
beherlere enjekte edilir.

25

Labomat, 2°C/dakikalık gradyanda kullanılan ısuya  
yeniden 75°C'ye ısıtilir ve uygun olacak kadar süre ile  
(0-40 dakika, aşağıdaki tabloya bakınız) tutulur.

30

Kumaş numunesi parçaları çıkartılır ve yıkama  
sıvısı oda sıcaklığına kadar soğutulur.

Yıkama sıvılarının bulanıklığı ölçülür.

35

Değerlendirme: Bulanıklık Hach 18900 Oranlı  
Turbidimetresi içinde (1.8, 18 ve 180 NTU Bulanıklık -

5 türbidite- Standardı ile standardize edilmıştır) ölçü-  
lür. Enzim performansı, sıfır zamanına eşit olan  
zamanda, boş sıvıya göre hesaplanır: Sıfır zamanındaki  
boş sıvının (enzimsiz sıvının) bulanıklığı eksi enzimle  
muamele edilmiş sıvının bulanıklığı (araştırılan  
10 sürede).

Kütinaz varyantının göreceli performansı (bulanık-  
lıkta azalma) hesaplandı ve sonuçlar aşağıdaki tabloda  
gösterilmektedir.

15

| Süre (dakika) | Göreceli performans<br>(Bulanıklıkta azalma) |
|---------------|--|
| 0             | 0  |
| 5             | 42   |
| 10            | 48   |
| 15            | 62   |
| 20            | 69   |
| 25            | 85   |
| 30            | 72   |
| 40            | 78   |

Sonuçlar, enzimin etkilerinin zamanla arttığını  
göstermektedir. Mevcut enzim dozunda ve oligomer  
konsantrasyonunda, yukarıdakileri yaklaşık olarak 20  
20 dakika yükseltmek gerekliliği gibi görülmektedir.

#### Örnek 13: Lif modifikasyonu

Disperse boyamalı polyester bir kumaşın ıslanma  
25 özelliklerini üzerindeki etkileri, boyamadan önce H.  
insolens kütinazının bir varyantı ile kumaşın muamele

5 edilmesi yolu ile araştırıldı. Deney, bu nedenle iki fazdan meydana gelmektedir; aktüel lif modifikasyonu ve disperse boyama prosedürü.

Faz 1- Lif Modifikasyonu

10

Cihaz: Atlas Launder-O-metre LP2

Kumaş: Test kumaşlarından %100 kazınmış polyester örgü

pH: 50 mM potasyum fosfat tamponu, pH 7

15

Aşındırıcılar: 5 büyük çelik top

Beher hacmi: 120 mL

Muamele: 65°C'de 2 saat, daha sonra 90°C'ye kadar yükseltilir ve 1 saat süre ile burada tutulur.

Numune kumaş parçası Hazırlanması: 3 \* 1.5 g numune  
20 kumaş parçası kesiniz, her bir beher için 3 = 4.5 g

Çalkalama:

Deiyonize su içinde çalkalayınız.

25

Faz 2 - Boyama - disperse boyama:

Boya Çözeltisi:

Deiyonize su ile birlikte, 1:20 - %0.4 Dianix Kırmızısı /DyStar) SE-CB (owf) oranında bir sıvı yapmak  
30 üzere ilave ediniz.

pH 4.5-5 arasında

Boyama Prosedürü:

35

1. Lif modifikasyonundan her bir işlem için bir numune kumaş parçası boyama için kullanılır

- 5 (sıvı oranı hesaplanması için 1.5 g/kumaş parçası numunesi kullanılır).
2. Yukarıdaki reçeteye göre boyabanyosunu hazırlayınız. Soğuk boyacözeltisini, Labomat beherlerine ilave ediniz ve  $3.5^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$  gradyanda,  $55^{\circ}\text{C}'ye$  ısitınız. Isiya bir kez ulaşıldığında, 5 dakika süre ile çalışınız.
- 10 3. Kuması behere ilave ediniz.
4. Isiyi  $1.5^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$  gradyanda,  $130^{\circ}\text{C}'ye$  yükseltiniz. 30 dakika süre ile boyama yapınız.
- 15 5.  $5^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$  gradyanda,  $70^{\circ}\text{C}'ye$  soğutunuz. Banyoya bırakınız, ancak toplayınız ve kuması 10 dakika süre ile sıcak olarak ( $60^{\circ}\text{C}$ ) çalkalayınız. Sıcak çalkalamayı, oda sıcaklığında aşırı akış çalkalaması ile bütün akma durana kadar takip ediniz.
- 20 6. Gece boyunca, açık havada kurumaya bırakınız.

Testler/Analizler:

- 25 AATCC Test Yöntemi 61 - Yıkamaya karşı renk haslığı  
 Boya banyosu atık yüzdesi - Spektrofotometre  
 K/S ve L\* - Reflektometre  
 AATCC TM-79 Damlama Testi
- 30 Sonuçlar:  
 Lif modifikasyonundan sonuçlar, aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

| Varyant dozajı | Lekeleme (AATCC TM-61) | Renk Değişimi (K/S @ 530, TM-61 öncesi veya sonrası) | Damlama Testi (AATCC TM-79) |
|----------------|------------------------|--|-----------------------------|
| Boş            | 4.5                    | 5  | 53 saniye                   |
| 50 LU/mL       | 4.5                    | 5  | 18 saniye                   |
| 100 LU/mL      | 4.5                    | 5  | 15 saniye                   |

5

Sonuçlar, polyesterin varyant ile muamelesinin ıslanmayı önemli bir şekilde artttirdığını göstermektedir. Mevcut düzenlemede disperse boyası ile, boyanabilirlik üzerinde hiçbir ters etki fark edilmedi.

10

Örnek 14: İnsan teri/yağı ile kirlenen kumaşlarda, çamaşırda kütinaz varyantının kulianılması yolu ile kötü kokunun azalması

15

Kütinazın, kötü kokunun azalmasına ilişkin performansı, bir Terg-O-tometresinde gerçekleştirilen bir çevrim yıkamada test edilebilir.

#### Deneysel Koşullar:

20

Yıkama sıvısı: her bir beher için 1000 ml

Numune kumaş parçaları: %100 polyester (interlok örgülü, daha önce Soxhlet ekstraksiyonu ile 25 temizlenmiş). Her bir beher için 24 numune kumaş parçası (3.3 x 3.5 cm).

Kir: Kol altlarının egzersiz yapılmasıından sonra silinmesi ile tatbik edilen erkeklerin koltuk altı ter 30 ve yağı.

5 Deterjan: 5 g/L standart renkliler için deterjan.  
pH ayarlaması yok.

Su sertliği: 3.2 mM Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> (5:1 oranında)

10 Yıkama Isısı: 30°C

Yıkama Süresi: 30 dakika

Çalkalama: Musluktan akan su altında 15 dakika  
15 süre ile.

Değerlendirme:

Yıkamadan sonra, ıslak numune kumaş parçaları,  
20 kapalı, boyalı 200 ml'lik cam kaplar içine yerleş-  
tirilir. Eğitimli algılama grubu (9-11 karar), ıslak  
numuneleri koklayarak kokuyu değerlendirirler ve toplam  
koku yoğunluğunu değerlendirirler. Koku yoğunluğu, her  
bir uçta sözcük bağlantıları ile (skalanın başlan-  
25 gıcında "hiçbir şey" ve sonunda "çok kuvvetli") 15 cm  
boyunda, çizgili skala üzerine bir işaret konarak not  
edilir. Bütün değerlendirmeler iki kere yapılır. Numune  
kumaş parçaları yıkamadan sonraki 1, 2 ve 3. günde  
değerlendirilir (numune kumaş parçaları, her zaman cam  
30 kaplar içinde saklanır).

31 Mayıs 2009

D E R S  
Patent ve Marcia Açıkhaliç  
Lis. Çi. No. 10000000000  
AYŞE ÖNAL

AYŞE ÖNAL

NZAS-0236819

İSTEMLER

## 1. Varyantın

- a) i) N ucu amino asidinin lokasyonundan 17 Å içinde (kristal yapıdaki amino asit bakiyelerinden hesaplandığı üzere) ve/veya  
 10 ii) N ucu amino asidinden 20 pozisyon içinde yer aldığı bir pozisyonda yer alan bir ya da daha fazla amino asit bakiyesinin ikame edilmesini, ve  
 b) ısiya karşı ebeveyn kütinazdan daha fazla  
 15 dayanıklı olmasını  
 kapsadığı, ebeveyn fungal kütinazın bir varyantı.

2. i) N ucu amino asidinin lokasyonundan 12 Å içinde (kristal yapıdaki amino asit bakiyelerinden hesaplan-  
 20 diağı üzere) ve/veya  
 ii) N ucu amino asidinden 15 pozisyon içinde

yer alan bir pozisyondaki bir ya da daha fazla amino asit bakiyesinin ikame edilmesini kapsayan, önceki  
 25 istemin varyantı.

3. Ebeveyn kütinazın kamçılı bir mantara özgü olduğu, tercihen *Humicola* veya *Fusarium*'un bir suşu olduğu, tercihen *H. insolens* ya da *F. solani* pisi olduğu, en  
 30 çok tercih edildiği üzere *H. insolens* DSM 1800 suşu olduğu, önceki istemlerden birinin varyantı.

4. Ebeveyn kütinazın, *H. insolens* DSM 1800 suşuna sıralanabildiği bir amino asit dizilimine sahip olan,  
 35 önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

AYŞE ERAL

- 5 5. Ebeveyn kütinazın, *H. insolens* DSM 1800 suşunun kütinazına en az %50 homolog olan, tercihen en az % 70 homolog olan, daha fazla tercih edildiği üzere en az % 80 homolog olan bir amino asit dizilimine sahip olduğu, önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.
- 10 6. Çözücünün erişebilir bir yüzeye sahip olan bir ya da daha fazla amino asidin ikame edilmesini kapsayan, önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.
- 15 7. Bir veya daha fazla ikame işleminin, negatif yüklü amino asidin nötr veya pozitif yüklü amino asit ile ikame edilmesi olduğu ya da nötr amino asidin pozitif yüklü bir amino asit ile ikame edilmesi olduğu, önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.
- 20 8. Bir ya da daha fazla ikame işleminin *Humicola insolens* DSM 1800 suşunun kütinazındaki E6, E10, E30, E47, D63, E82 ve/veya E179 pozisyonlarına karşılık gelen bir pozisyonda, tercihen R/K/Y/H/Q/N ile ikame işleminin olduğu, daha fazla tercih edildiği üzere E6N/Q, E10N/Q, E47K/R ve/ veya E179N/Q'ya karşılık gelen bir ikame işleminin olduğu (*H. insolens* kütinaz numaralandırılması), önceki istemin varyantı.
- 25 9. Bir veya daha fazla ikame işleminin, bir Pro bakiyesi ile ikame edildiği, tercihen A14 ve/veya R51 pozisyonuna karşılık gelen bir pozisyonda ikame edildiği, önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.
- 30 10. Sözü edilen ikame işlemlerinin bir, iki, üç, dört, beş veya altısına sahip olan, önceki istemlerden herhangi birinin varyantı.
- 35

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

5     11. *Humicola insolens* DSM 1800 suşunun kütinazında  
aşağıdakilerden birine karşılık gelen ikame işlemlerine  
sahip olan, önceki istemlerden herhangi birinin  
varyantı.

- 10     a) R51P
- b) E6N/Q+ L138I
- c) A14P+E47K
- d) E47K
- e) E179N/Q
- 15     f) E6N/Q+ E47K+ R51P
- g) A14P+ E47K+ E179N/Q
- h) E47K+ E179N/Q
- i) E47K+ D63N
- j) E6N/Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179N/Q
- 20     k) E6N/Q+ E10N/Q+ A14P+ E47K+ R51P+ E179N/Q veya
- l) Q1P+ L2V+ S11C+ N15T+ F24Y+ L46I+ E47K

12. Tereftalik asit esterlere karşı, özellikle de  
halkalı tri(etilen tereftalat) ve/veya Tereftalik asit  
25 bis(2-hidroksietil)ester dibenzoata (BETEB) karşı  
hidrolitik aktiviteye sahip olan, önceki herhangi bir  
isteme göre varyant.

13. Tercihen pH 8.5'te ölçülen, ebeveyn kütinazdan en  
30 az 5°C daha yüksek olan denatürasyon ısısına sahip  
olan, önceki herhangi bir isteme göre varyant.

14. Önceki herhangi bir istemin varyantını deşifre eden  
bir DNA dizilimi.

35

15. Önceki istemin DNA dizilimini kapsayan bir vektör.

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

5 16. İstem 14'ün DNA dizilimini ya da İstem 15'in  
vektörünü barındıran, transformasyona uğramış bir konak  
hücre.

10 17. a) İstem 16'nın hücresinin, varyantı eksprese  
edelek ve tercihen salgılamayacak şekilde kültive  
edilmesini, ve

b) varyantın geri kazanılmasını  
kapsayan, istemler 1-13'ün herhangi birinin varyantını  
meydana getirmek için bir yöntem.

15

18. Yöntemin,

a) ebeveyn fungal kütinazın seçilmesini,

20 b) i) N ucu amino asidinin lokasyonundan 17 Å  
içinde (kristal yapıdaki amino asit bakiyelerinden  
hesaplandığı üzere) ve/veya

ii) N ucu amino asidinden 20 pozisyon içinde  
yer alan bir pozisyonlardaki ebeveyn kütinazdaki bir ya  
da daha fazla amino asit bakiyesinin teşhis edilmesini,  
ve

25 c) her biri amino asit bakiyesinin yerleştirilme,  
eksiltilme veya ikame edilme olan alterasyonların  
(değiştirmelerin) yapılmasını,

30 d) istege bağlı olarak, b) dışında bir ya da daha  
fazla pozisyonda bir amino asit bakiyesinin yerleş-  
tirilmesi, eksiltilmesi ya da ikame edilmesi olan  
alterasyonların yapılmasını,

e) b-d aşamalarının sonucu olan varyantın  
hazırlanmasını,

35 f) varyantın ısıya karşı dayanıklılığının test  
edilmesini,

g) istege bağlı olarak b-f aşamalarının tekrar  
edilmesini ve

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

- 5        h) ısiya karşı dayanıklılığı ebeveyn kütinazdan daha yüksek olduğu bir varyantın seçilmesini kapsadığı, bir kütinaz varyantının inşa edilmesi için bir yöntem.
- 10      19. Yöntemin,
- a) ebeveyn fungal kütinazın seçilmesini,
  - b) i) N ucu amino asidinin lokasyonundan 17 Å içinde (kristal yapıdaki amino asit bakiyelerinden hesaplandığı üzere) ve/veya
  - 15      ii) N ucu amino asidinden 20 pozisyon içinde yer alan bir pozisyonlardaki ebeveyn kütinazdaki bir ya da daha fazla amino asit bakiyesinin teşhis edilmesini, ve
  - c) her biri amino asit bakiyesinin yerleştirilme,
- 20      eksiltılma veya ikame edilme olan alterasyonların (değiştirmelerin) yapılmasını,
- d) isteğe bağlı olarak, b) dışında bir ya da daha fazla pozisyonda bir amino asit bakiyesinin yerleştirilmesi, eksiltilmesi ya da ikame edilmesi olan
- 25      alterasyonların yapılmasını,
- e) b-d aşamalarının sonucu olan varyantın hazırlanmasını,
  - f) varyantın ısiya karşı dayanıklılığının test edilmesini,
- 30      g) isteğe bağlı olarak b-f aşamalarının tekrar edilmesini ve
- h) ısiya karşı dayanıklılığı ebeveyn kütinazdan daha yüksek olduğu bir varyantın seçilmesini, ve
  - i) kütinaz varyantının elde edilmesi için,
- 35      varyantın meydana getirilmesini kapsadığı, bir kütinaz varyantının meydana getirilmesi için bir yöntem.

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

5 20. İşlemin, halkalı oligomerin istemler 1-13'ün herhangi birinin fungal kütinaz varyantı ile muamele edilmesini kapsadığı, poli(etilen tereftalat)'ın halkalı bir oligomerinin enzimatik hidrolizi için bir işlem.

10

21. Halkalı oligomerin, halkalı tri(etilen tereftalat) olduğu, önceki istemin işlemi.

15

22. İşlemin 60-80°C'de, tercihen 65-75°C'de yapıldığı, istem 20 ya da 21'in işlemi.

23. Halkalı oligomerin, kumaş ya da iplik içeren polyester lifleri üzerinde ve içinde mevcut olduğu, istemler 20-22'nin herhangi birinin işlemi.

20

24. Ayrıca kumaş ya da ipligin takiben çalkalanmasını, tercihen yaklaşık pH 7 ila yaklaşık pH 11 aralığındaki bir pH'ya sahip olan sulu bir çözelti ile çalkalanmasını kapsayan, istemler 20-23'ün herhangi birinin işlemi.

25

25. a) istemler 1-13'ün herhangi birinin fungal kütinaz varyantı ile kumaş ya da ipligin muamele edilmesini; ve b) muamele edilen kumasın, reaktif boyaya ya da disperse boyaya ile boyanmasını kapsayan, polyester kumaş ya da ipligin boyanması için bir işlem.

30

26. Yüzey aktif bir madde ve istemler 1-13'ün herhangi birinin varyantını kapsayan bir deterjan bileşimi.

35

**YENİDEN DÜZENLENEN  
SAYFA**

27. a) iplik ya da kumaşın, istemler 1-13'ün herhangi birinin varyantı ile muamele edilmesini, ve  
 b) takiben yumuşatıcılar, karışmaya karşı reçineler, antistatik ajanlar, kirlenmeye karşı ajanlardan meydana gelen gruptan seçilen bir finisaj ajanı  
 10 ile muamele edilmesini kapsayan, PET içeren iplik ya da kumaşın fonksiyonel finisajının iyileştirilmesi için bir işlem.

- 5 Şubat 2002

15

D.E.R.I.S.  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti. İst. No: 9.  
 AYŞE GÜNAL

20

25

30

35

YENİDEN DÜZENLENEN  
 SAYFA

ŞEKİL 1

(A)

|      |    |     |       |    |        |         |        |      |       |
|------|----|-----|-------|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 1  | N   | GLY A | 3  | 24.424 | -7.935  | 18.390 | 1.00 | 46.73 |
| ATOM | 2  | CA  | GLY A | 3  | 23.848 | -8.994  | 17.546 | 1.00 | 42.29 |
| ATOM | 3  | C   | GLY A | 3  | 24.396 | -10.112 | 16.727 | 1.00 | 37.35 |
| ATOM | 4  | O   | GLY A | 3  | 25.347 | -10.913 | 16.728 | 1.00 | 35.38 |
| ATOM | 5  | N   | ALA A | 4  | 23.664 | -10.625 | 15.797 | 1.00 | 34.53 |
| ATOM | 6  | CA  | ALA A | 4  | 23.051 | -10.874 | 14.555 | 1.00 | 30.95 |
| ATOM | 7  | C   | ALA A | 4  | 21.574 | -11.246 | 14.920 | 1.00 | 28.33 |
| ATOM | 8  | O   | ALA A | 4  | 20.677 | -10.499 | 14.446 | 1.00 | 22.94 |
| ATOM | 9  | CB  | ALA A | 4  | 23.574 | -11.780 | 13.556 | 1.00 | 26.92 |
| ATOM | 10 | N   | ILE A | 5  | 21.583 | -12.058 | 16.043 | 1.00 | 26.48 |
| ATOM | 11 | CA  | ILE A | 5  | 20.281 | -12.289 | 16.637 | 1.00 | 25.65 |
| ATOM | 12 | C   | ILE A | 5  | 20.316 | -12.151 | 18.118 | 1.00 | 22.40 |
| ATOM | 13 | O   | ILE A | 5  | 21.060 | -12.888 | 18.717 | 1.00 | 24.74 |
| ATOM | 14 | CB  | ILE A | 5  | 19.724 | -13.683 | 16.524 | 1.00 | 26.04 |
| ATOM | 15 | CG1 | ILE A | 5  | 19.852 | -13.927 | 15.050 | 1.00 | 29.85 |
| ATOM | 16 | CG2 | ILE A | 5  | 18.374 | -13.558 | 17.159 | 1.00 | 20.48 |
| ATOM | 17 | CD1 | ILE A | 5  | 19.066 | -15.133 | 14.709 | 1.00 | 27.96 |
| ATOM | 18 | N   | GLU A | 6  | 19.461 | -11.377 | 18.668 | 1.00 | 20.52 |
| ATOM | 19 | CA  | GLU A | 6  | 19.207 | -11.015 | 20.040 | 1.00 | 17.94 |
| ATOM | 20 | C   | GLU A | 6  | 17.711 | -11.027 | 20.432 | 1.00 | 17.76 |
| ATOM | 21 | O   | GLU A | 6  | 16.931 | -10.165 | 19.990 | 1.00 | 17.60 |
| ATOM | 22 | CB  | GLU A | 6  | 19.809 | -9.614  | 20.199 | 1.00 | 14.22 |
| ATOM | 23 | CG  | GLU A | 6  | 21.232 | -9.374  | 20.385 | 1.00 | 16.71 |
| ATOM | 24 | CD  | GLU A | 6  | 22.148 | -10.387 | 21.030 | 1.00 | 34.47 |
| ATOM | 25 | OE1 | GLU A | 6  | 21.634 | -11.347 | 21.693 | 1.00 | 49.57 |
| ATOM | 26 | OE2 | GLU A | 6  | 23.410 | -10.310 | 20.975 | 1.00 | 37.43 |
| ATOM | 27 | N   | ASN A | 7  | 17.375 | -11.895 | 21.333 | 1.00 | 21.67 |
| ATOM | 28 | CA  | ASN A | 7  | 16.070 | -11.854 | 21.846 | 1.00 | 24.04 |
| ATOM | 29 | C   | ASN A | 7  | 15.927 | -11.488 | 23.238 | 1.00 | 22.08 |
| ATOM | 30 | O   | ASN A | 7  | 15.098 | -12.179 | 23.820 | 1.00 | 24.00 |
| ATOM | 31 | CB  | ASN A | 7  | 15.468 | -13.307 | 21.820 | 1.00 | 25.06 |
| ATOM | 32 | CG  | ASN A | 7  | 15.039 | -13.160 | 20.341 | 1.00 | 38.52 |
| ATOM | 33 | OD1 | ASN A | 7  | 15.519 | -14.147 | 19.759 | 1.00 | 48.45 |
| ATOM | 34 | ND2 | ASN A | 7  | 14.318 | -12.081 | 19.968 | 1.00 | 36.89 |
| ATOM | 35 | N   | GLY A | 8  | 16.671 | -10.813 | 23.926 | 1.00 | 23.56 |
| ATOM | 36 | CA  | GLY A | 8  | 16.654 | -10.628 | 25.363 | 1.00 | 23.69 |
| ATOM | 37 | C   | GLY A | 8  | 15.366 | -10.247 | 25.984 | 1.00 | 22.72 |
| ATOM | 38 | O   | GLY A | 8  | 14.967 | -10.939 | 26.867 | 1.00 | 32.25 |
| ATOM | 39 | N   | LEU A | 9  | 14.785 | -9.144  | 25.755 | 1.00 | 23.61 |
| ATOM | 40 | CA  | LEU A | 9  | 13.470 | -8.753  | 26.033 | 1.00 | 23.73 |
| ATOM | 41 | C   | LEU A | 9  | 12.559 | -9.961  | 25.782 | 1.00 | 25.93 |
| ATOM | 42 | O   | LEU A | 9  | 11.494 | -10.054 | 26.480 | 1.00 | 30.47 |
| ATOM | 43 | CB  | LEU A | 9  | 12.971 | -7.621  | 25.105 | 1.00 | 5.84  |
| ATOM | 44 | CG  | LEU A | 9  | 11.556 | -7.227  | 25.470 | 1.00 | 23.25 |
| ATOM | 45 | CD1 | LEU A | 9  | 11.422 | -6.765  | 26.968 | 1.00 | 20.21 |
| ATOM | 46 | CD2 | LEU A | 9  | 11.009 | -6.071  | 24.714 | 1.00 | 17.64 |
| ATOM | 47 | N   | GLU A | 10 | 12.775 | -10.786 | 24.773 | 1.00 | 29.56 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı Başkanlığı  
 İL. SİLAH  
 AŞTİ

|      |    |     |       |    |        |         |        |      |       |
|------|----|-----|-------|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 48 | CA  | GLU A | 10 | 11.635 | -11.681 | 24.484 | 1.00 | 33.93 |
| ATOM | 49 | C   | GLU A | 10 | 11.640 | -12.872 | 25.412 | 1.00 | 32.18 |
| ATOM | 50 | O   | GLU A | 10 | 10.600 | -13.159 | 25.996 | 1.00 | 36.67 |
| ATOM | 51 | CB  | GLU A | 10 | 11.513 | -11.996 | 23.012 | 1.00 | 40.97 |
| ATOM | 52 | CG  | GLU A | 10 | 10.054 | -12.303 | 22.745 | 1.00 | 51.96 |
| ATOM | 53 | CD  | GLU A | 10 | 9.570  | -11.711 | 21.437 | 1.00 | 54.08 |
| ATOM | 54 | OE1 | GLU A | 10 | 10.488 | -11.440 | 20.635 | 1.00 | 48.22 |
| ATOM | 55 | OE2 | GLU A | 10 | 8.323  | -11.643 | 21.471 | 1.00 | 52.39 |
| ATOM | 56 | N   | SER A | 11 | 12.822 | -13.334 | 25.688 | 1.00 | 29.58 |
| ATOM | 57 | CA  | SER A | 11 | 12.993 | -14.455 | 26.645 | 1.00 | 35.25 |
| ATOM | 58 | C   | SER A | 11 | 13.403 | -14.012 | 28.047 | 1.00 | 39.86 |
| ATOM | 59 | O   | SER A | 11 | 13.688 | -14.790 | 28.919 | 1.00 | 43.72 |
| ATOM | 60 | CB  | SER A | 11 | 14.053 | -15.364 | 25.983 | 1.00 | 33.73 |
| ATOM | 61 | OG  | SER A | 11 | 15.275 | -14.620 | 25.928 | 1.00 | 46.98 |
| ATOM | 62 | N   | GLY A | 12 | 13.467 | -12.802 | 28.456 | 1.00 | 41.40 |
| ATOM | 63 | CA  | GLY A | 12 | 13.841 | -12.332 | 29.752 | 1.00 | 45.34 |
| ATOM | 64 | C   | GLY A | 12 | 12.673 | -12.562 | 30.694 | 1.00 | 47.62 |
| ATOM | 65 | O   | GLY A | 12 | 11.485 | -12.335 | 30.335 | 1.00 | 50.76 |
| ATOM | 66 | N   | SER A | 13 | 12.969 | -12.900 | 31.936 | 1.00 | 48.09 |
| ATOM | 67 | CA  | SER A | 13 | 11.974 | -13.158 | 32.995 | 1.00 | 45.26 |
| ATOM | 68 | C   | SER A | 13 | 11.509 | -11.933 | 33.772 | 1.00 | 39.53 |
| ATOM | 69 | O   | SER A | 13 | 12.563 | -11.204 | 33.992 | 1.00 | 36.30 |
| ATOM | 70 | CB  | SER A | 13 | 12.708 | -14.006 | 34.101 | 1.00 | 51.20 |
| ATOM | 71 | OG  | SER A | 13 | 12.006 | -13.947 | 35.338 | 1.00 | 57.14 |
| ATOM | 72 | N   | ALA A | 14 | 10.256 | -11.785 | 34.214 | 1.00 | 35.22 |
| ATOM | 73 | CA  | ALA A | 14 | 10.068 | -10.530 | 34.964 | 1.00 | 34.78 |
| ATOM | 74 | C   | ALA A | 14 | 10.574 | -10.620 | 36.417 | 1.00 | 37.51 |
| ATOM | 75 | O   | ALA A | 14 | 10.809 | -9.584  | 37.113 | 1.00 | 38.41 |
| ATOM | 76 | CB  | ALA A | 14 | 8.714  | -9.915  | 34.903 | 1.00 | 32.71 |
| ATOM | 77 | N   | ASN A | 15 | 11.039 | -11.834 | 36.737 | 1.00 | 38.85 |
| ATOM | 78 | CA  | ASN A | 15 | 11.715 | -12.086 | 37.963 | 1.00 | 43.49 |
| ATOM | 79 | C   | ASN A | 15 | 13.073 | -11.411 | 37.953 | 1.00 | 46.45 |
| ATOM | 80 | O   | ASN A | 15 | 13.453 | -11.022 | 39.022 | 1.00 | 52.50 |
| ATOM | 81 | CB  | ASN A | 15 | 12.088 | -13.533 | 38.207 | 1.00 | 53.08 |
| ATOM | 82 | CG  | ASN A | 15 | 10.772 | -14.226 | 38.553 | 1.00 | 71.86 |
| ATOM | 83 | OD1 | ASN A | 15 | 9.837  | -13.535 | 38.998 | 1.00 | 71.73 |
| ATOM | 84 | ND2 | ASN A | 15 | 10.866 | -15.523 | 38.267 | 1.00 | 77.71 |
| ATOM | 85 | N   | ALA A | 16 | 13.712 | -11.305 | 36.812 | 1.00 | 46.73 |
| ATOM | 86 | CA  | ALA A | 16 | 14.915 | -10.470 | 36.743 | 1.00 | 41.22 |
| ATOM | 87 | C   | ALA A | 16 | 15.031 | -9.286  | 35.798 | 1.00 | 36.70 |
| ATOM | 88 | O   | ALA A | 16 | 16.027 | -9.254  | 35.075 | 1.00 | 37.67 |
| ATOM | 89 | CB  | ALA A | 16 | 15.903 | -11.545 | 36.301 | 1.00 | 41.80 |
| ATOM | 90 | N   | CYS A | 17 | 14.300 | -8.227  | 35.843 | 1.00 | 30.62 |
| ATOM | 91 | CA  | CYS A | 17 | 14.614 | -7.093  | 34.997 | 1.00 | 31.78 |
| ATOM | 92 | C   | CYS A | 17 | 16.024 | -6.579  | 35.149 | 1.00 | 32.94 |
| ATOM | 93 | O   | CYS A | 17 | 16.744 | -6.850  | 36.113 | 1.00 | 39.10 |
| ATOM | 94 | CB  | CYS A | 17 | 13.679 | -5.881  | 35.138 | 1.00 | 28.00 |
| ATOM | 95 | SG  | CYS A | 17 | 12.048 | -6.583  | 34.858 | 1.00 | 24.72 |

31 May 2001

D E R S  
 Patent vs Marks Application  
 Ltd. Sri Sankar  
 AYSE BHAL

FOUND TO BE INFRINGEMENT  
 Ltd. Sri Sankar  
 AYSE BHAL

|      |     |     |       |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 96  | N   | PRO A | 18 | 16.529 | -5.910 | 34.092 | 1.00 | 30.49 |
| ATOM | 97  | CA  | PRO A | 18 | 17.994 | -5.626 | 33.971 | 1.00 | 22.04 |
| ATOM | 98  | C   | PRO A | 18 | 18.178 | -4.138 | 34.241 | 1.00 | 20.15 |
| ATOM | 99  | O   | PRO A | 18 | 17.085 | -3.459 | 34.370 | 1.00 | 17.83 |
| ATOM | 100 | CB  | PRO A | 18 | 18.353 | -6.003 | 32.559 | 1.00 | 19.20 |
| ATOM | 101 | CG  | PRO A | 18 | 17.044 | -6.595 | 32.101 | 1.00 | 20.16 |
| ATOM | 102 | CD  | PRO A | 18 | 15.903 | -5.936 | 32.792 | 1.00 | 24.35 |
| ATOM | 103 | N   | ASP A | 19 | 19.428 | -3.652 | 34.011 | 1.00 | 14.85 |
| ATOM | 104 | CA  | ASP A | 19 | 19.451 | -2.168 | 34.226 | 1.00 | 16.59 |
| ATOM | 105 | C   | ASP A | 19 | 18.739 | -1.367 | 33.156 | 1.00 | 20.42 |
| ATOM | 106 | O   | ASP A | 19 | 18.311 | -0.242 | 33.430 | 1.00 | 23.84 |
| ATOM | 107 | CB  | ASP A | 19 | 20.896 | -1.818 | 34.485 | 1.00 | 27.25 |
| ATOM | 108 | CG  | ASP A | 19 | 21.433 | -2.389 | 35.793 | 1.00 | 42.30 |
| ATOM | 109 | OD1 | ASP A | 19 | 21.162 | -3.549 | 36.297 | 1.00 | 53.52 |
| ATOM | 110 | OD2 | ASP A | 19 | 22.251 | -1.719 | 36.543 | 1.00 | 54.02 |
| ATOM | 111 | N   | ALA A | 20 | 18.646 | -1.780 | 31.895 | 1.00 | 20.18 |
| ATOM | 112 | CA  | ALA A | 20 | 18.066 | -1.036 | 30.809 | 1.00 | 17.43 |
| ATOM | 113 | C   | ALA A | 20 | 17.713 | -2.087 | 29.703 | 1.00 | 16.06 |
| ATOM | 114 | O   | ALA A | 20 | 18.334 | -3.172 | 29.860 | 1.00 | 9.45  |
| ATOM | 115 | CB  | ALA A | 20 | 18.975 | -0.048 | 30.100 | 1.00 | 12.07 |
| ATOM | 116 | N   | ILE A | 21 | 16.814 | -1.602 | 28.829 | 1.00 | 8.47  |
| ATOM | 117 | CA  | ILE A | 21 | 16.657 | -2.583 | 27.753 | 1.00 | 9.23  |
| ATOM | 118 | C   | ILE A | 21 | 16.952 | -1.745 | 26.486 | 1.00 | 14.77 |
| ATOM | 119 | O   | ILE A | 21 | 16.681 | -0.473 | 26.403 | 1.00 | 12.01 |
| ATOM | 120 | CB  | ILE A | 21 | 15.208 | -2.984 | 27.837 | 1.00 | 16.28 |
| ATOM | 121 | CG1 | ILE A | 21 | 14.851 | -3.898 | 28.956 | 1.00 | 15.55 |
| ATOM | 122 | CG2 | ILE A | 21 | 14.689 | -3.671 | 26.514 | 1.00 | 13.71 |
| ATOM | 123 | CD1 | ILE A | 21 | 13.401 | -3.879 | 29.372 | 1.00 | 6.12  |
| ATOM | 124 | N   | LEU A | 22 | 17.432 | -2.451 | 25.391 | 1.00 | 12.24 |
| ATOM | 125 | CA  | LEU A | 22 | 17.665 | -1.774 | 24.087 | 1.00 | 11.27 |
| ATOM | 126 | C   | LEU A | 22 | 16.849 | -2.517 | 23.038 | 1.00 | 14.60 |
| ATOM | 127 | O   | LEU A | 22 | 16.908 | -3.781 | 22.850 | 1.00 | 9.78  |
| ATOM | 128 | CB  | LEU A | 22 | 19.087 | -1.865 | 23.693 | 1.00 | 10.96 |
| ATOM | 129 | CG  | LEU A | 22 | 19.493 | -1.543 | 22.257 | 1.00 | 10.32 |
| ATOM | 130 | CD1 | LEU A | 22 | 19.311 | -0.081 | 21.900 | 1.00 | 4.72  |
| ATOM | 131 | CD2 | LEU A | 22 | 20.990 | -1.842 | 22.156 | 1.00 | 7.42  |
| ATOM | 132 | N   | ILE A | 23 | 16.038 | -1.815 | 22.242 | 1.00 | 15.13 |
| ATOM | 133 | CA  | ILE A | 23 | 15.298 | -2.459 | 21.115 | 1.00 | 18.06 |
| ATOM | 134 | C   | ILE A | 23 | 15.916 | -1.771 | 19.901 | 1.00 | 17.42 |
| ATOM | 135 | O   | ILE A | 23 | 16.117 | -0.519 | 19.795 | 1.00 | 19.31 |
| ATOM | 136 | CB  | ILE A | 23 | 13.820 | -2.194 | 21.392 | 1.00 | 18.16 |
| ATOM | 137 | CG1 | ILE A | 23 | 13.208 | -3.076 | 22.447 | 1.00 | 14.23 |
| ATOM | 138 | CG2 | ILE A | 23 | 12.787 | -2.167 | 20.247 | 1.00 | 13.19 |
| ATOM | 139 | CD1 | ILE A | 23 | 12.142 | -2.065 | 22.976 | 1.00 | 20.41 |
| ATOM | 140 | N   | PHE A | 24 | 16.218 | -2.548 | 18.940 | 1.00 | 14.59 |
| ATOM | 141 | CA  | PHE A | 24 | 16.859 | -2.159 | 17.671 | 1.00 | 11.72 |
| ATOM | 142 | C   | PHE A | 24 | 16.347 | -2.719 | 16.353 | 1.00 | 7.25  |
| ATOM | 143 | O   | PHE A | 24 | 16.095 | -3.998 | 16.161 | 1.00 | 3.47  |

3.1 Mayıs 2001

D E R I S  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti.  
 ATSE-DERIS

|      |     |     |     |   |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 144 | CB  | PHE | A | 24 | 18.195 | -2.855 | 17.658 | 1.00 | 12.61 |
| ATOM | 145 | CG  | PHE | A | 24 | 19.015 | -2.150 | 16.716 | 1.00 | 10.72 |
| ATOM | 146 | CD1 | PHE | A | 24 | 19.457 | -0.844 | 16.913 | 1.00 | 13.08 |
| ATOM | 147 | CD2 | PHE | A | 24 | 19.325 | -2.852 | 15.558 | 1.00 | 6.61  |
| ATOM | 148 | CE1 | PHE | A | 24 | 20.232 | -0.187 | 15.983 | 1.00 | 4.86  |
| ATOM | 149 | CE2 | PHE | A | 24 | 20.061 | -2.218 | 14.545 | 1.00 | 7.61  |
| ATOM | 150 | CZ  | PHE | A | 24 | 20.550 | -0.823 | 14.804 | 1.00 | 8.78  |
| ATOM | 151 | N   | ALA | A | 25 | 16.037 | -1.700 | 15.449 | 1.00 | 6.32  |
| ATOM | 152 | CA  | ALA | A | 25 | 15.662 | -2.158 | 14.068 | 1.00 | 7.18  |
| ATOM | 153 | C   | ALA | A | 25 | 16.851 | -1.976 | 13.055 | 1.00 | 8.59  |
| ATOM | 154 | O   | ALA | A | 25 | 17.518 | -1.000 | 13.133 | 1.00 | 5.95  |
| ATOM | 155 | CB  | ALA | A | 25 | 14.488 | -1.402 | 13.562 | 1.00 | 8.27  |
| ATOM | 156 | N   | ARG | A | 26 | 17.174 | -3.032 | 12.325 | 1.00 | 8.84  |
| ATOM | 157 | CA  | ARG | A | 26 | 18.134 | -3.278 | 11.277 | 1.00 | 4.04  |
| ATOM | 158 | C   | ARG | A | 26 | 17.691 | -2.694 | 9.894  | 1.00 | 7.67  |
| ATOM | 159 | O   | ARG | A | 26 | 16.527 | -2.361 | 9.525  | 1.00 | 9.36  |
| ATOM | 160 | CB  | ARG | A | 26 | 18.581 | -4.659 | 10.756 | 1.00 | 6.06  |
| ATOM | 161 | CG  | ARG | A | 26 | 17.705 | -5.741 | 10.439 | 1.00 | 5.08  |
| ATOM | 162 | CD  | ARG | A | 26 | 18.069 | -7.224 | 10.382 | 1.00 | 6.73  |
| ATOM | 163 | NE  | ARG | A | 26 | 17.000 | -8.053 | 9.708  | 1.00 | 9.04  |
| ATOM | 164 | CZ  | ARG | A | 26 | 15.724 | -8.206 | 9.912  | 1.00 | 7.06  |
| ATOM | 165 | NH1 | ARG | A | 26 | 15.085 | -7.535 | 10.895 | 1.00 | 22.93 |
| ATOM | 166 | NH2 | ARG | A | 26 | 14.809 | -8.825 | 9.346  | 1.00 | 7.89  |
| ATOM | 167 | N   | GLY | A | 27 | 18.761 | -2.539 | 9.092  | 1.00 | 7.71  |
| ATOM | 168 | CA  | GLY | A | 27 | 18.537 | -1.888 | 7.782  | 1.00 | 5.34  |
| ATOM | 169 | C   | GLY | A | 27 | 18.063 | -2.896 | 6.862  | 1.00 | 4.70  |
| ATOM | 170 | O   | GLY | A | 27 | 18.155 | -4.139 | 7.075  | 1.00 | 13.14 |
| ATOM | 171 | N   | SER | A | 28 | 17.562 | -2.612 | 5.765  | 1.00 | 11.82 |
| ATOM | 172 | CA  | SER | A | 28 | 17.108 | -3.325 | 4.615  | 1.00 | 14.72 |
| ATOM | 173 | C   | SER | A | 28 | 18.214 | -4.327 | 4.142  | 1.00 | 7.74  |
| ATOM | 174 | O   | SER | A | 28 | 19.286 | -3.973 | 4.083  | 1.00 | 6.71  |
| ATOM | 175 | CB  | SER | A | 28 | 16.460 | -2.352 | 3.538  | 1.00 | 6.38  |
| ATOM | 176 | OG  | SER | A | 28 | 16.819 | -0.978 | 3.833  | 1.00 | 28.10 |
| ATOM | 177 | N   | THR | A | 29 | 17.942 | -5.634 | 4.241  | 1.00 | 4.79  |
| ATOM | 178 | CA  | THR | A | 29 | 18.562 | -6.763 | 3.914  | 1.00 | 8.71  |
| ATOM | 179 | C   | THR | A | 29 | 19.500 | -7.271 | 4.985  | 1.00 | 14.00 |
| ATOM | 180 | O   | THR | A | 29 | 20.162 | -8.326 | 4.713  | 1.00 | 17.68 |
| ATOM | 181 | CB  | THR | A | 29 | 19.454 | -6.680 | 2.617  | 1.00 | 14.90 |
| ATOM | 182 | OG1 | THR | A | 29 | 20.736 | -6.066 | 2.595  | 1.00 | 14.00 |
| ATOM | 183 | CG2 | THR | A | 29 | 18.785 | -5.888 | 1.561  | 1.00 | 15.59 |
| ATOM | 184 | N   | GLU | A | 30 | 19.740 | -6.599 | 6.105  | 1.00 | 14.52 |
| ATOM | 185 | CA  | GLU | A | 30 | 20.677 | -7.266 | 7.056  | 1.00 | 14.10 |
| ATOM | 186 | C   | GLU | A | 30 | 20.092 | -8.513 | 7.647  | 1.00 | 13.07 |
| ATOM | 187 | O   | GLU | A | 30 | 18.916 | -8.726 | 7.705  | 1.00 | 19.98 |
| ATOM | 188 | CB  | GLU | A | 30 | 21.228 | -6.371 | 8.072  | 1.00 | 15.45 |
| ATOM | 189 | CG  | GLU | A | 30 | 21.166 | -4.945 | 7.709  | 1.00 | 8.37  |
| ATOM | 190 | CD  | GLU | A | 30 | 22.073 | -4.143 | 8.637  | 1.00 | 23.08 |
| ATOM | 191 | OE1 | GLU | A | 30 | 21.395 | -3.328 | 9.284  | 1.00 | 19.26 |

31 Mayıs 2001

DERIS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti.  
 AYŞE ÜNAL

NZAS-0236830

5/34

|      |     |     |       |    |        |         |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 192 | OE2 | GLU A | 30 | 23.317 | -4.327  | 8.712  | 1.00 | 19.71 |
| ATOM | 193 | N   | PRO A | 31 | 20.875 | -9.479  | 7.918  | 1.00 | 13.09 |
| ATOM | 194 | CA  | PRO A | 31 | 20.477 | -10.818 | 8.402  | 1.00 | 14.56 |
| ATOM | 195 | C   | PRO A | 31 | 20.167 | -10.698 | 9.895  | 1.00 | 18.27 |
| ATOM | 196 | O   | PRO A | 31 | 20.148 | -9.636  | 10.392 | 1.00 | 20.45 |
| ATOM | 197 | CB  | PRO A | 31 | 21.690 | -11.692 | 8.215  | 1.00 | 10.95 |
| ATOM | 198 | CG  | PRO A | 31 | 22.790 | -10.664 | 8.455  | 1.00 | 11.24 |
| ATOM | 199 | CD  | PRO A | 31 | 22.350 | -9.316  | 7.864  | 1.00 | 13.71 |
| ATOM | 200 | N   | GLY A | 32 | 19.612 | -11.689 | 10.472 | 1.00 | 18.99 |
| ATOM | 201 | CA  | GLY A | 32 | 19.205 | -11.774 | 11.816 | 1.00 | 13.53 |
| ATOM | 202 | C   | GLY A | 32 | 18.133 | -10.808 | 12.188 | 1.00 | 16.62 |
| ATOM | 203 | O   | GLY A | 32 | 17.345 | -10.294 | 11.411 | 1.00 | 17.01 |
| ATOM | 204 | N   | ASN A | 33 | 18.055 | -10.528 | 13.468 | 1.00 | 16.15 |
| ATOM | 205 | CA  | ASN A | 33 | 17.290 | -9.346  | 13.823 | 1.00 | 14.74 |
| ATOM | 206 | C   | ASN A | 33 | 18.294 | -8.273  | 14.230 | 1.00 | 15.46 |
| ATOM | 207 | O   | ASN A | 33 | 17.774 | -7.184  | 14.575 | 1.00 | 15.90 |
| ATOM | 208 | CB  | ASN A | 33 | 16.241 | -9.663  | 14.867 | 1.00 | 17.42 |
| ATOM | 209 | CG  | ASN A | 33 | 16.827 | -10.201 | 16.127 | 1.00 | 17.97 |
| ATOM | 210 | OD1 | ASN A | 33 | 16.112 | -10.395 | 17.089 | 1.00 | 19.05 |
| ATOM | 211 | ND2 | ASN A | 33 | 18.074 | -10.460 | 16.112 | 1.00 | 13.29 |
| ATOM | 212 | N   | MET A | 34 | 19.633 | -8.378  | 14.282 | 1.00 | 14.22 |
| ATOM | 213 | CA  | MET A | 34 | 20.282 | -7.171  | 14.751 | 1.00 | 12.97 |
| ATOM | 214 | C   | MET A | 34 | 21.142 | -6.663  | 13.611 | 1.00 | 19.02 |
| ATOM | 215 | O   | MET A | 34 | 21.654 | -5.512  | 13.713 | 1.00 | 26.04 |
| ATOM | 216 | CB  | MET A | 34 | 21.202 | -7.329  | 15.859 | 1.00 | 13.39 |
| ATOM | 217 | CG  | MET A | 34 | 20.579 | -7.713  | 17.163 | 1.00 | 9.02  |
| ATOM | 218 | SD  | MET A | 34 | 20.175 | -6.316  | 18.069 | 1.00 | 9.13  |
| ATOM | 219 | CE  | MET A | 34 | 21.481 | -5.121  | 18.095 | 1.00 | 4.11  |
| ATOM | 220 | N   | GLY A | 35 | 21.259 | -7.446  | 12.550 | 1.00 | 19.99 |
| ATOM | 221 | CA  | GLY A | 35 | 22.071 | -7.135  | 11.418 | 1.00 | 14.30 |
| ATOM | 222 | C   | GLY A | 35 | 23.511 | -7.340  | 11.764 | 1.00 | 17.58 |
| ATOM | 223 | O   | GLY A | 35 | 23.965 | -7.724  | 12.842 | 1.00 | 12.78 |
| ATOM | 224 | N   | ILE A | 36 | 24.450 | -6.839  | 10.950 | 1.00 | 20.63 |
| ATOM | 225 | CA  | ILE A | 36 | 25.833 | -7.029  | 11.277 | 1.00 | 17.71 |
| ATOM | 226 | C   | ILE A | 36 | 26.609 | -5.714  | 11.280 | 1.00 | 16.15 |
| ATOM | 227 | O   | ILE A | 36 | 27.865 | -5.618  | 11.662 | 1.00 | 20.30 |
| ATOM | 228 | CB  | ILE A | 36 | 26.412 | -8.070  | 10.327 | 1.00 | 30.19 |
| ATOM | 229 | CG1 | ILE A | 36 | 26.088 | -7.448  | 8.959  | 1.00 | 31.16 |
| ATOM | 230 | CG2 | ILE A | 36 | 25.944 | -9.490  | 10.543 | 1.00 | 15.68 |
| ATOM | 231 | CD1 | ILE A | 36 | 26.922 | -8.149  | 7.958  | 1.00 | 34.10 |
| ATOM | 232 | N   | THR A | 37 | 25.905 | -4.589  | 11.040 | 1.00 | 13.00 |
| ATOM | 233 | CA  | THR A | 37 | 26.825 | -3.396  | 11.141 | 1.00 | 9.67  |
| ATOM | 234 | C   | THR A | 37 | 26.587 | -2.513  | 12.350 | 1.00 | 15.44 |
| ATOM | 235 | O   | THR A | 37 | 27.040 | -3.055  | 13.410 | 1.00 | 20.20 |
| ATOM | 236 | CB  | THR A | 37 | 26.592 | -2.679  | 9.818  | 1.00 | 14.13 |
| ATOM | 237 | OG1 | THR A | 37 | 25.241 | -2.212  | 9.503  | 1.00 | 22.62 |
| ATOM | 238 | CG2 | THR A | 37 | 26.949 | -3.739  | 8.800  | 1.00 | 2.29  |
| ATOM | 239 | N   | VAL A | 38 | 25.733 | -1.493  | 12.249 | 1.00 | 11.92 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Sti.  
AYŞE OZAL

NZAS-0236831

6/34

|      |     |     |       |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 240 | CA  | VAL A | 38 | 25.237 | -0.800 | 13.411 | 1.00 | 15.22 |
| ATOM | 241 | C   | VAL A | 38 | 24.588 | -1.455 | 14.612 | 1.00 | 14.68 |
| ATOM | 242 | O   | VAL A | 38 | 24.906 | -1.185 | 15.733 | 1.00 | 15.89 |
| ATOM | 243 | CB  | VAL A | 38 | 24.124 | 0.180  | 12.855 | 1.00 | 14.13 |
| ATOM | 244 | CG1 | VAL A | 38 | 23.663 | 0.897  | 14.167 | 1.00 | 13.55 |
| ATOM | 245 | CG2 | VAL A | 38 | 24.570 | 1.025  | 11.670 | 1.00 | 6.75  |
| ATOM | 246 | N   | GLY A | 39 | 23.745 | -2.410 | 14.677 | 1.00 | 14.24 |
| ATOM | 247 | CA  | GLY A | 39 | 23.135 | -3.151 | 15.746 | 1.00 | 11.03 |
| ATOM | 248 | C   | GLY A | 39 | 24.096 | -3.586 | 16.791 | 1.00 | 13.34 |
| ATOM | 249 | O   | GLY A | 39 | 24.131 | -3.181 | 17.934 | 1.00 | 15.13 |
| ATOM | 250 | N   | PRO A | 40 | 25.067 | -4.340 | 16.352 | 1.00 | 14.70 |
| ATOM | 251 | CA  | PRO A | 40 | 26.094 | -5.025 | 17.171 | 1.00 | 13.44 |
| ATOM | 252 | C   | PRO A | 40 | 27.010 | -3.909 | 17.589 | 1.00 | 11.81 |
| ATOM | 253 | O   | PRO A | 40 | 27.346 | -3.871 | 18.764 | 1.00 | 12.79 |
| ATOM | 254 | CB  | PRO A | 40 | 26.723 | -6.111 | 16.279 | 1.00 | 8.43  |
| ATOM | 255 | CG  | PRO A | 40 | 25.873 | -6.243 | 14.950 | 1.00 | 4.84  |
| ATOM | 256 | CD  | PRO A | 40 | 25.198 | -4.902 | 14.995 | 1.00 | 12.36 |
| ATOM | 257 | N   | ALA A | 41 | 27.226 | -2.979 | 16.695 | 1.00 | 7.41  |
| ATOM | 258 | CA  | ALA A | 41 | 28.066 | -1.962 | 17.278 | 1.00 | 11.03 |
| ATOM | 259 | C   | ALA A | 41 | 27.378 | -1.206 | 18.439 | 1.00 | 14.87 |
| ATOM | 260 | O   | ALA A | 41 | 28.028 | -0.503 | 19.274 | 1.00 | 14.26 |
| ATOM | 261 | CB  | ALA A | 41 | 28.579 | -0.905 | 16.313 | 1.00 | 7.17  |
| ATOM | 262 | N   | LEU A | 42 | 26.135 | -0.811 | 18.237 | 1.00 | 11.87 |
| ATOM | 263 | CA  | LEU A | 42 | 25.487 | -0.048 | 19.300 | 1.00 | 12.36 |
| ATOM | 264 | C   | LEU A | 42 | 25.337 | -0.856 | 20.624 | 1.00 | 11.94 |
| ATOM | 265 | O   | LEU A | 42 | 25.423 | -0.397 | 21.730 | 1.00 | 8.33  |
| ATOM | 266 | CB  | LEU A | 42 | 24.036 | 0.168  | 18.811 | 1.00 | 13.24 |
| ATOM | 267 | CG  | LEU A | 42 | 23.272 | 1.160  | 19.676 | 1.00 | 6.90  |
| ATOM | 268 | CD1 | LEU A | 42 | 24.108 | 2.419  | 19.962 | 1.00 | 6.62  |
| ATOM | 269 | CD2 | LEU A | 42 | 21.991 | 1.580  | 18.943 | 1.00 | 7.11  |
| ATOM | 270 | N   | ALA A | 43 | 24.905 | -2.095 | 20.482 | 1.00 | 10.88 |
| ATOM | 271 | CA  | ALA A | 43 | 24.761 | -3.027 | 21.553 | 1.00 | 12.37 |
| ATOM | 272 | C   | ALA A | 43 | 26.106 | -3.136 | 22.252 | 1.00 | 15.45 |
| ATOM | 273 | O   | ALA A | 43 | 25.958 | -2.743 | 23.433 | 1.00 | 20.80 |
| ATOM | 274 | CB  | ALA A | 43 | 24.148 | -4.324 | 21.002 | 1.00 | 9.60  |
| ATOM | 275 | N   | ASN A | 44 | 27.263 | -3.440 | 21.636 | 1.00 | 16.91 |
| ATOM | 276 | CA  | ASN A | 44 | 28.454 | -3.434 | 22.439 | 1.00 | 20.33 |
| ATOM | 277 | C   | ASN A | 44 | 28.717 | -2.044 | 23.113 | 1.00 | 17.66 |
| ATOM | 278 | O   | ASN A | 44 | 29.019 | -1.991 | 24.301 | 1.00 | 17.06 |
| ATOM | 279 | CB  | ASN A | 44 | 29.756 | -3.695 | 21.625 | 1.00 | 35.48 |
| ATOM | 280 | CG  | ASN A | 44 | 29.564 | -5.115 | 21.138 | 1.00 | 58.23 |
| ATOM | 281 | OD1 | ASN A | 44 | 30.013 | -5.403 | 20.034 | 1.00 | 79.77 |
| ATOM | 282 | ND2 | ASN A | 44 | 28.908 | -5.945 | 21.921 | 1.00 | 70.10 |
| ATOM | 283 | N   | GLY A | 45 | 28.682 | -0.988 | 22.297 | 1.00 | 14.39 |
| ATOM | 284 | CA  | GLY A | 45 | 29.015 | 0.221  | 22.976 | 1.00 | 11.65 |
| ATOM | 285 | C   | GLY A | 45 | 28.175 | 0.255  | 24.234 | 1.00 | 14.30 |
| ATOM | 286 | O   | GLY A | 45 | 28.529 | 0.582  | 25.385 | 1.00 | 10.77 |
| ATOM | 287 | N   | LEU A | 46 | 26.861 | 0.099  | 24.065 | 1.00 | 16.88 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Şti. Döküntü  
AYŞE ÜNAL

NZAS-0236832

7/34

|      |     |     |     |   |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 288 | CA  | LEU | A | 46 | 25.968 | 0.248  | 25.207 | 1.00 | 16.29 |
| ATOM | 289 | C   | LEU | A | 46 | 26.395 | -0.651 | 26.346 | 1.00 | 13.48 |
| ATOM | 290 | O   | LEU | A | 46 | 26.579 | -0.325 | 27.462 | 1.00 | 7.75  |
| ATOM | 291 | CB  | LEU | A | 46 | 24.608 | -0.243 | 24.847 | 1.00 | 19.46 |
| ATOM | 292 | CG  | LEU | A | 46 | 23.642 | 0.551  | 25.664 | 1.00 | 13.97 |
| ATOM | 293 | CD1 | LEU | A | 46 | 24.089 | 1.994  | 25.563 | 1.00 | 13.99 |
| ATOM | 294 | CD2 | LEU | A | 46 | 22.275 | 0.465  | 25.038 | 1.00 | 32.18 |
| ATOM | 295 | N   | GLU | A | 47 | 26.523 | -1.890 | 25.882 | 1.00 | 15.90 |
| ATOM | 296 | CA  | GLU | A | 47 | 26.910 | -2.886 | 26.909 | 1.00 | 24.03 |
| ATOM | 297 | C   | GLU | A | 47 | 28.140 | -2.500 | 27.702 | 1.00 | 24.14 |
| ATOM | 298 | O   | GLU | A | 47 | 28.722 | -3.203 | 28.500 | 1.00 | 27.24 |
| ATOM | 299 | CB  | GLU | A | 47 | 27.147 | -4.206 | 26.204 | 1.00 | 33.33 |
| ATOM | 300 | CG  | GLU | A | 47 | 27.386 | -5.254 | 27.245 | 1.00 | 51.29 |
| ATOM | 301 | CD  | GLU | A | 47 | 27.661 | -6.560 | 26.524 | 1.00 | 68.40 |
| ATOM | 302 | OE1 | GLU | A | 47 | 26.741 | -7.007 | 25.777 | 1.00 | 66.37 |
| ATOM | 303 | OE2 | GLU | A | 47 | 28.856 | -6.921 | 26.830 | 1.00 | 78.70 |
| ATOM | 304 | N   | SER | A | 48 | 28.992 | -1.626 | 27.215 | 1.00 | 27.50 |
| ATOM | 305 | CA  | SER | A | 48 | 30.331 | -1.518 | 27.789 | 1.00 | 25.23 |
| ATOM | 306 | C   | SER | A | 48 | 30.108 | -0.555 | 28.926 | 1.00 | 26.91 |
| ATOM | 307 | O   | SER | A | 48 | 31.124 | -0.058 | 29.462 | 1.00 | 33.39 |
| ATOM | 308 | CB  | SER | A | 48 | 31.116 | -0.990 | 26.621 | 1.00 | 21.90 |
| ATOM | 309 | OG  | SER | A | 48 | 31.294 | 0.422  | 26.483 | 1.00 | 27.87 |
| ATOM | 310 | N   | HIS | A | 49 | 28.826 | -0.101 | 28.995 | 1.00 | 25.04 |
| ATOM | 311 | CA  | HIS | A | 49 | 28.542 | 0.955  | 29.956 | 1.00 | 19.72 |
| ATOM | 312 | C   | HIS | A | 49 | 27.480 | 0.461  | 30.950 | 1.00 | 22.55 |
| ATOM | 313 | O   | HIS | A | 49 | 27.186 | 1.089  | 31.898 | 1.00 | 27.93 |
| ATOM | 314 | CB  | HIS | A | 49 | 28.094 | 2.197  | 29.463 | 1.00 | 16.13 |
| ATOM | 315 | CG  | HIS | A | 49 | 28.806 | 3.036  | 28.520 | 1.00 | 39.79 |
| ATOM | 316 | ND1 | HIS | A | 49 | 29.564 | 4.058  | 28.953 | 1.00 | 45.66 |
| ATOM | 317 | CD2 | HIS | A | 49 | 28.776 | 3.070  | 27.197 | 1.00 | 46.91 |
| ATOM | 318 | CE1 | HIS | A | 49 | 30.028 | 4.750  | 27.979 | 1.00 | 45.87 |
| ATOM | 319 | NE2 | HIS | A | 49 | 29.544 | 4.139  | 26.934 | 1.00 | 50.84 |
| ATOM | 320 | N   | ILE | A | 50 | 27.009 | -0.703 | 30.715 | 1.00 | 18.34 |
| ATOM | 321 | CA  | ILE | A | 50 | 25.874 | -1.129 | 31.415 | 1.00 | 19.89 |
| ATOM | 322 | C   | ILE | A | 50 | 25.917 | -2.629 | 31.146 | 1.00 | 26.29 |
| ATOM | 323 | O   | ILE | A | 50 | 25.322 | -3.023 | 30.168 | 1.00 | 25.33 |
| ATOM | 324 | CB  | ILE | A | 50 | 24.527 | -0.535 | 31.008 | 1.00 | 10.50 |
| ATOM | 325 | CG1 | ILE | A | 50 | 24.340 | 0.906  | 31.292 | 1.00 | 4.97  |
| ATOM | 326 | CG2 | ILE | A | 50 | 23.466 | -1.298 | 31.697 | 1.00 | 12.96 |
| ATOM | 327 | CD1 | ILE | A | 50 | 23.413 | 1.845  | 30.602 | 1.00 | 16.65 |
| ATOM | 328 | N   | ARG | A | 51 | 26.707 | -3.256 | 32.066 | 1.00 | 31.77 |
| ATOM | 329 | CA  | ARG | A | 51 | 26.887 | -4.714 | 32.107 | 1.00 | 29.06 |
| ATOM | 330 | C   | ARG | A | 51 | 25.457 | -5.331 | 32.170 | 1.00 | 32.68 |
| ATOM | 331 | O   | ARG | A | 51 | 25.396 | -6.363 | 31.512 | 1.00 | 37.16 |
| ATOM | 332 | N   | ASN | A | 52 | 24.380 | -4.817 | 32.788 | 1.00 | 28.48 |
| ATOM | 333 | CA  | ASN | A | 52 | 23.284 | -5.767 | 32.832 | 1.00 | 26.39 |
| ATOM | 334 | C   | ASN | A | 52 | 22.176 | -5.178 | 31.993 | 1.00 | 27.75 |
| ATOM | 335 | O   | ASN | A | 52 | 21.333 | -4.488 | 32.636 | 1.00 | 26.68 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ad. St. A. v.  
AYŞE DURAK

NZAS-0236833

|      |     |     |       |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 336 | CB  | ASN A | 52 | 22.750 | -5.884 | 34.232 | 1.00 | 34.86 |
| ATOM | 337 | CG  | ASN A | 52 | 21.637 | -6.879 | 34.271 | 1.00 | 39.54 |
| ATOM | 338 | OD1 | ASN A | 52 | 20.781 | -6.541 | 35.095 | 1.00 | 54.31 |
| ATOM | 339 | ND2 | ASN A | 52 | 21.611 | -7.954 | 33.503 | 1.00 | 48.82 |
| ATOM | 340 | N   | ILE A | 53 | 22.127 | -5.699 | 30.800 | 1.00 | 24.42 |
| ATOM | 341 | CA  | ILE A | 53 | 21.261 | -5.092 | 29.772 | 1.00 | 20.15 |
| ATOM | 342 | C   | ILE A | 53 | 20.585 | -6.151 | 28.912 | 1.00 | 17.63 |
| ATOM | 343 | O   | ILE A | 53 | 21.020 | -7.349 | 28.917 | 1.00 | 18.01 |
| ATOM | 344 | CB  | ILE A | 53 | 22.245 | -4.297 | 28.880 | 1.00 | 14.09 |
| ATOM | 345 | CG1 | ILE A | 53 | 21.682 | -3.257 | 27.936 | 1.00 | 22.91 |
| ATOM | 346 | CG2 | ILE A | 53 | 22.907 | -5.321 | 27.946 | 1.00 | 16.37 |
| ATOM | 347 | CD1 | ILE A | 53 | 22.877 | -2.315 | 27.622 | 1.00 | 38.17 |
| ATOM | 348 | N   | TRP A | 54 | 19.447 | -5.880 | 28.383 | 1.00 | 15.19 |
| ATOM | 349 | CA  | TRP A | 54 | 18.804 | -6.889 | 27.567 | 1.00 | 17.96 |
| ATOM | 350 | C   | TRP A | 54 | 18.803 | -6.230 | 26.151 | 1.00 | 19.82 |
| ATOM | 351 | O   | TRP A | 54 | 18.340 | -5.059 | 25.985 | 1.00 | 18.37 |
| ATOM | 352 | CB  | TRP A | 54 | 17.364 | -7.046 | 27.998 | 1.00 | 23.18 |
| ATOM | 353 | CG  | TRP A | 54 | 16.949 | -7.932 | 29.100 | 1.00 | 24.57 |
| ATOM | 354 | CD1 | TRP A | 54 | 17.757 | -8.727 | 29.895 | 1.00 | 24.46 |
| ATOM | 355 | CD2 | TRP A | 54 | 15.595 | -8.164 | 29.603 | 1.00 | 30.21 |
| ATOM | 356 | NE1 | TRP A | 54 | 17.004 | -9.372 | 30.858 | 1.00 | 25.87 |
| ATOM | 357 | CE2 | TRP A | 54 | 15.692 | -9.039 | 30.700 | 1.00 | 24.92 |
| ATOM | 358 | CE3 | TRP A | 54 | 14.358 | -7.633 | 29.243 | 1.00 | 36.26 |
| ATOM | 359 | C22 | TRP A | 54 | 14.611 | -9.442 | 31.432 | 1.00 | 19.75 |
| ATOM | 360 | C23 | TRP A | 54 | 13.316 | -8.042 | 30.009 | 1.00 | 32.94 |
| ATOM | 361 | CH2 | TRP A | 54 | 13.451 | -8.916 | 31.068 | 1.00 | 23.02 |
| ATOM | 362 | N   | ILE A | 55 | 19.063 | -7.152 | 25.204 | 1.00 | 15.21 |
| ATOM | 363 | CA  | ILE A | 55 | 19.178 | -6.655 | 23.838 | 1.00 | 12.41 |
| ATOM | 364 | C   | ILE A | 55 | 18.091 | -7.215 | 22.962 | 1.00 | 11.40 |
| ATOM | 365 | O   | ILE A | 55 | 17.955 | -8.378 | 22.680 | 1.00 | 7.34  |
| ATOM | 366 | CB  | ILE A | 55 | 20.546 | -6.962 | 23.201 | 1.00 | 16.44 |
| ATOM | 367 | CG1 | ILE A | 55 | 21.939 | -6.409 | 23.702 | 1.00 | 8.75  |
| ATOM | 368 | CG2 | ILE A | 55 | 20.384 | -6.460 | 21.750 | 1.00 | 21.77 |
| ATOM | 369 | CD1 | ILE A | 55 | 21.767 | -5.582 | 24.863 | 1.00 | 16.23 |
| ATOM | 370 | N   | GLN A | 56 | 17.226 | -6.412 | 22.390 | 1.00 | 9.67  |
| ATOM | 371 | CA  | GLN A | 56 | 16.161 | -7.016 | 21.619 | 1.00 | 10.90 |
| ATOM | 372 | C   | GLN A | 56 | 16.432 | -6.621 | 20.143 | 1.00 | 13.08 |
| ATOM | 373 | O   | GLN A | 56 | 16.402 | -5.393 | 19.953 | 1.00 | 10.32 |
| ATOM | 374 | CB  | GLN A | 56 | 14.786 | -6.542 | 22.014 | 1.00 | 11.49 |
| ATOM | 375 | CG  | GLN A | 56 | 13.653 | -7.256 | 21.316 | 1.00 | 23.47 |
| ATOM | 376 | CD  | GLN A | 56 | 13.789 | -8.741 | 21.351 | 1.00 | 24.88 |
| ATOM | 377 | OE1 | GLN A | 56 | 13.610 | -9.379 | 20.324 | 1.00 | 9.56  |
| ATOM | 378 | NE2 | GLN A | 56 | 14.119 | -9.221 | 22.544 | 1.00 | 17.94 |
| ATOM | 379 | N   | GLY A | 57 | 16.288 | -7.645 | 19.216 | 1.00 | 6.84  |
| ATOM | 380 | CA  | GLY A | 57 | 16.174 | -7.019 | 17.841 | 1.00 | 16.15 |
| ATOM | 381 | C   | GLY A | 57 | 14.740 | -7.085 | 17.267 | 1.00 | 13.72 |
| ATOM | 382 | O   | GLY A | 57 | 14.124 | -8.016 | 17.752 | 1.00 | 12.70 |
| ATOM | 383 | N   | VAL A | 58 | 14.068 | -6.264 | 16.525 | 1.00 | 12.73 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Lis. St. No.  
 ATBE Ünal

NZAS-0236834

9/34

|      |     |     |       |    |        |         |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 384 | CA  | VAL A | 58 | 12.739 | -6.308  | 16.070 | 1.00 | 11.16 |
| ATOM | 385 | C   | VAL A | 58 | 12.715 | -7.246  | 14.893 | 1.00 | 14.85 |
| ATOM | 386 | O   | VAL A | 58 | 13.234 | -6.891  | 13.849 | 1.00 | 18.64 |
| ATOM | 387 | CB  | VAL A | 58 | 12.262 | -4.984  | 15.352 | 1.00 | 6.54  |
| ATOM | 388 | CG1 | VAL A | 58 | 10.894 | -4.974  | 14.731 | 1.00 | 5.89  |
| ATOM | 389 | CG2 | VAL A | 58 | 12.650 | -3.840  | 16.331 | 1.00 | 5.86  |
| ATOM | 390 | N   | GLY A | 59 | 12.209 | -8.465  | 15.008 | 1.00 | 21.96 |
| ATOM | 391 | CA  | GLY A | 59 | 12.120 | -9.385  | 13.874 | 1.00 | 17.81 |
| ATOM | 392 | C   | GLY A | 59 | 10.645 | -9.561  | 13.550 | 1.00 | 23.35 |
| ATOM | 393 | O   | GLY A | 59 | 9.919  | -8.579  | 13.249 | 1.00 | 27.99 |
| ATOM | 394 | N   | GLY A | 60 | 10.166 | -10.805 | 13.623 | 1.00 | 18.75 |
| ATOM | 395 | CA  | GLY A | 60 | 8.841  | -11.142 | 13.285 | 1.00 | 11.46 |
| ATOM | 396 | C   | GLY A | 60 | 8.550  | -10.833 | 11.851 | 1.00 | 14.56 |
| ATOM | 397 | O   | GLY A | 60 | 9.160  | -11.439 | 11.003 | 1.00 | 16.32 |
| ATOM | 398 | N   | PRO A | 61 | 7.505  | -10.103 | 11.612 | 1.00 | 12.10 |
| ATOM | 399 | CA  | PRO A | 61 | 7.123  | -9.774  | 10.250 | 1.00 | 14.70 |
| ATOM | 400 | C   | PRO A | 61 | 8.230  | -8.941  | 9.570  | 1.00 | 22.17 |
| ATOM | 401 | O   | PRO A | 61 | 8.143  | -8.758  | 8.344  | 1.00 | 25.74 |
| ATOM | 402 | CB  | PRO A | 61 | 5.911  | -8.860  | 10.332 | 1.00 | 14.30 |
| ATOM | 403 | CG  | PRO A | 61 | 5.880  | -8.514  | 11.784 | 1.00 | 13.62 |
| ATOM | 404 | CD  | PRO A | 61 | 6.723  | -9.417  | 12.576 | 1.00 | 12.29 |
| ATOM | 405 | N   | TYR A | 62 | 9.162  | -8.257  | 10.292 | 1.00 | 21.56 |
| ATOM | 406 | CA  | TYR A | 62 | 9.973  | -7.242  | 9.674  | 1.00 | 17.07 |
| ATOM | 407 | C   | TYR A | 62 | 11.133 | -7.907  | 9.047  | 1.00 | 18.73 |
| ATOM | 408 | O   | TYR A | 62 | 12.132 | -8.213  | 9.691  | 1.00 | 22.39 |
| ATOM | 409 | CB  | TYR A | 62 | 10.504 | -6.401  | 10.803 | 1.00 | 17.51 |
| ATOM | 410 | CG  | TYR A | 62 | 11.461 | -5.421  | 10.236 | 1.00 | 15.23 |
| ATOM | 411 | CD1 | TYR A | 62 | 11.343 | -4.920  | 9.032  | 1.00 | 17.79 |
| ATOM | 412 | CD2 | TYR A | 62 | 12.465 | -4.971  | 10.969 | 1.00 | 19.09 |
| ATOM | 413 | CE1 | TYR A | 62 | 12.206 | -3.997  | 8.506  | 1.00 | 19.28 |
| ATOM | 414 | CE2 | TYR A | 62 | 13.438 | -4.101  | 10.490 | 1.00 | 25.40 |
| ATOM | 415 | CZ  | TYR A | 62 | 13.327 | -3.571  | 9.186  | 1.00 | 20.95 |
| ATOM | 416 | OH  | TYR A | 62 | 14.320 | -2.649  | 8.791  | 1.00 | 14.70 |
| ATOM | 417 | N   | ASP A | 63 | 10.998 | -8.419  | 7.816  | 1.00 | 19.47 |
| ATOM | 418 | CA  | ASP A | 63 | 12.137 | -9.011  | 7.081  | 1.00 | 17.52 |
| ATOM | 419 | C   | ASP A | 63 | 13.027 | -7.973  | 6.453  | 1.00 | 17.97 |
| ATOM | 420 | O   | ASP A | 63 | 13.628 | -8.442  | 5.512  | 1.00 | 14.94 |
| ATOM | 421 | CB  | ASP A | 63 | 11.474 | -9.873  | 6.015  | 1.00 | 17.16 |
| ATOM | 422 | CG  | ASP A | 63 | 10.563 | -9.136  | 5.096  | 1.00 | 27.75 |
| ATOM | 423 | OD1 | ASP A | 63 | 10.049 | -8.030  | 5.281  | 1.00 | 34.11 |
| ATOM | 424 | OD2 | ASP A | 63 | 10.300 | -9.635  | 4.002  | 1.00 | 44.13 |
| ATOM | 425 | N   | ALA A | 64 | 13.089 | -6.685  | 6.584  | 1.00 | 15.36 |
| ATOM | 426 | CA  | ALA A | 64 | 14.054 | -5.725  | 6.098  | 1.00 | 17.14 |
| ATOM | 427 | C   | ALA A | 64 | 14.118 | -5.780  | 4.589  | 1.00 | 21.10 |
| ATOM | 428 | O   | ALA A | 64 | 15.193 | -5.861  | 3.968  | 1.00 | 23.12 |
| ATOM | 429 | CB  | ALA A | 64 | 15.458 | -5.861  | 6.646  | 1.00 | 20.45 |
| ATOM | 430 | N   | ALA A | 65 | 12.946 | -6.009  | 4.006  | 1.00 | 22.21 |
| ATOM | 431 | CA  | ALA A | 65 | 12.817 | -6.072  | 2.565  | 1.00 | 21.81 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Mühr Acenteleri  
Ltd. Şti.  
AYŞE DİNAL

NZAS-0236835

10/34

|      |     |     |       |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 432 | C   | ALA A | 65 | 13.143 | -4.857 | 1.745  | 1.00 | 21.76 |
| ATOM | 433 | O   | ALA A | 65 | 12.855 | -3.801 | 2.229  | 1.00 | 23.60 |
| ATOM | 434 | CB  | ALA A | 65 | 11.384 | -6.390 | 2.364  | 1.00 | 17.31 |
| ATOM | 435 | N   | LEU A | 66 | 13.401 | -4.866 | 0.402  | 1.00 | 21.48 |
| ATOM | 436 | CA  | LEU A | 66 | 13.763 | -3.581 | -0.216 | 1.00 | 13.20 |
| ATOM | 437 | C   | LEU A | 66 | 12.469 | -2.913 | -0.452 | 1.00 | 13.90 |
| ATOM | 438 | O   | LEU A | 66 | 12.548 | -1.767 | -0.197 | 1.00 | 11.85 |
| ATOM | 439 | CB  | LEU A | 66 | 14.593 | -3.602 | -1.470 | 1.00 | 3.92  |
| ATOM | 440 | CG  | LEU A | 66 | 15.891 | -4.308 | -1.191 | 1.00 | 9.05  |
| ATOM | 441 | CD1 | LEU A | 66 | 16.509 | -4.725 | -2.438 | 1.00 | 12.78 |
| ATOM | 442 | CD2 | LEU A | 66 | 16.569 | -3.119 | -0.580 | 1.00 | 13.44 |
| ATOM | 443 | N   | ALA A | 67 | 11.413 | -3.625 | -0.801 | 1.00 | 14.94 |
| ATOM | 444 | CA  | ALA A | 67 | 10.253 | -2.759 | -1.277 | 1.00 | 12.42 |
| ATOM | 445 | C   | ALA A | 67 | 9.626  | -1.879 | -0.224 | 1.00 | 14.21 |
| ATOM | 446 | O   | ALA A | 67 | 9.218  | -0.818 | -0.643 | 1.00 | 14.29 |
| ATOM | 447 | CB  | ALA A | 67 | 9.089  | -3.588 | -1.781 | 1.00 | 3.90  |
| ATOM | 448 | N   | THR A | 68 | 9.494  | -2.409 | 1.006  | 1.00 | 12.11 |
| ATOM | 449 | CA  | THR A | 68 | 8.780  | -1.647 | 1.997  | 1.00 | 11.77 |
| ATOM | 450 | C   | THR A | 68 | 9.242  | -0.214 | 2.219  | 1.00 | 13.05 |
| ATOM | 451 | O   | THR A | 68 | 8.597  | 0.683  | 2.766  | 1.00 | 11.13 |
| ATOM | 452 | CB  | THR A | 68 | 8.892  | -2.488 | 3.241  | 1.00 | 13.93 |
| ATOM | 453 | OG1 | THR A | 68 | 10.145 | -3.150 | 3.224  | 1.00 | 27.44 |
| ATOM | 454 | CG2 | THR A | 68 | 7.783  | -3.459 | 3.087  | 1.00 | 13.39 |
| ATOM | 455 | N   | ASN A | 69 | 10.450 | -0.057 | 1.808  | 1.00 | 7.59  |
| ATOM | 456 | CA  | ASN A | 69 | 11.020 | 1.236  | 1.791  | 1.00 | 8.76  |
| ATOM | 457 | C   | ASN A | 69 | 10.095 | 2.165  | 1.047  | 1.00 | 10.28 |
| ATOM | 458 | O   | ASN A | 69 | 9.950  | 3.345  | 1.305  | 1.00 | 5.30  |
| ATOM | 459 | CB  | ASN A | 69 | 12.461 | 1.251  | 1.231  | 1.00 | 5.54  |
| ATOM | 460 | CG  | ASN A | 69 | 13.374 | 1.207  | 2.398  | 1.00 | 15.08 |
| ATOM | 461 | OD1 | ASN A | 69 | 13.307 | 2.124  | 3.275  | 1.00 | 31.90 |
| ATOM | 462 | ND2 | ASN A | 69 | 14.048 | 0.099  | 2.360  | 1.00 | 4.51  |
| ATOM | 463 | N   | PHE A | 70 | 9.390  | 1.656  | 0.079  | 1.00 | 19.09 |
| ATOM | 464 | CA  | PHE A | 70 | 8.552  | 2.619  | -0.631 | 1.00 | 21.80 |
| ATOM | 465 | C   | PHE A | 70 | 7.157  | 2.836  | -0.123 | 1.00 | 23.36 |
| ATOM | 466 | O   | PHE A | 70 | 6.509  | 3.717  | -0.724 | 1.00 | 25.74 |
| ATOM | 467 | CB  | PHE A | 70 | 8.547  | 2.386  | -2.082 | 1.00 | 17.38 |
| ATOM | 468 | CG  | PHE A | 70 | 9.870  | 2.360  | -2.770 | 1.00 | 15.72 |
| ATOM | 469 | CD1 | PHE A | 70 | 10.080 | 3.430  | -3.576 | 1.00 | 5.15  |
| ATOM | 470 | CD2 | PHE A | 70 | 10.702 | 1.245  | -2.497 | 1.00 | 7.61  |
| ATOM | 471 | CE1 | PHE A | 70 | 11.268 | 3.330  | -4.191 | 1.00 | 16.05 |
| ATOM | 472 | CE2 | PHE A | 70 | 11.913 | 1.267  | -3.168 | 1.00 | 22.23 |
| ATOM | 473 | CZ  | PHE A | 70 | 12.199 | 2.314  | -4.016 | 1.00 | 9.57  |
| ATOM | 474 | N   | LEU A | 71 | 6.765  | 2.246  | 1.034  | 1.00 | 25.53 |
| ATOM | 475 | CA  | LEU A | 71 | 5.506  | 2.725  | 1.599  | 1.00 | 24.24 |
| ATOM | 476 | C   | LEU A | 71 | 5.649  | 4.037  | 2.343  | 1.00 | 27.91 |
| ATOM | 477 | O   | LEU A | 71 | 6.694  | 4.521  | 2.750  | 1.00 | 28.85 |
| ATOM | 478 | CB  | LEU A | 71 | 5.150  | 1.635  | 2.535  | 1.00 | 19.99 |
| ATOM | 479 | CG  | LEU A | 71 | 5.003  | 0.342  | 1.873  | 1.00 | 16.09 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Sti. J. N.  
AYŞE DİNÇ

NZAS-0236836

11/34

|      |     |     |     |   |    |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 480 | CD1 | LEU | A | 71 | 4.879  | -0.764 | 2.885  | 1.00 | 18.12 |
| ATOM | 481 | CD2 | LEU | A | 71 | 3.786  | 0.546  | 1.000  | 1.00 | 18.24 |
| ATOM | 482 | N   | PRO | A | 72 | 4.535  | 4.663  | 2.529  | 1.00 | 33.01 |
| ATOM | 483 | CA  | PRO | A | 72 | 4.389  | 5.888  | 3.311  | 1.00 | 34.96 |
| ATOM | 484 | C   | PRO | A | 72 | 4.865  | 5.590  | 4.778  | 1.00 | 32.90 |
| ATOM | 485 | O   | PRO | A | 72 | 4.619  | 4.512  | 5.331  | 1.00 | 28.55 |
| ATOM | 486 | CB  | PRO | A | 72 | 2.983  | 6.453  | 3.095  | 1.00 | 32.98 |
| ATOM | 487 | CG  | PRO | A | 72 | 2.224  | 5.189  | 2.827  | 1.00 | 30.36 |
| ATOM | 488 | CD  | PRO | A | 72 | 3.188  | 4.093  | 2.380  | 1.00 | 33.56 |
| ATOM | 489 | N   | ARG | A | 73 | 5.601  | 6.610  | 5.221  | 1.00 | 27.54 |
| ATOM | 490 | CA  | ARG | A | 73 | 6.325  | 6.547  | 6.408  | 1.00 | 25.42 |
| ATOM | 491 | C   | ARG | A | 73 | 7.613  | 5.755  | 6.321  | 1.00 | 21.78 |
| ATOM | 492 | O   | ARG | A | 73 | 8.360  | 5.950  | 7.304  | 1.00 | 29.61 |
| ATOM | 493 | CB  | ARG | A | 73 | 5.469  | 5.978  | 7.549  | 1.00 | 24.29 |
| ATOM | 494 | CG  | ARG | A | 73 | 4.575  | 6.998  | 8.155  | 1.00 | 23.47 |
| ATOM | 495 | CD  | ARG | A | 73 | 3.818  | 6.793  | 9.360  | 1.00 | 29.73 |
| ATOM | 496 | NE  | ARG | A | 73 | 3.222  | 5.460  | 9.392  | 1.00 | 36.30 |
| ATOM | 497 | CZ  | ARG | A | 73 | 2.891  | 5.312  | 10.713 | 1.00 | 42.26 |
| ATOM | 498 | NH1 | ARG | A | 73 | 3.145  | 6.288  | 11.555 | 1.00 | 26.57 |
| ATOM | 499 | NH2 | ARG | A | 73 | 2.320  | 4.144  | 10.883 | 1.00 | 39.03 |
| ATOM | 500 | N   | GLY | A | 74 | 7.868  | 4.909  | 5.326  | 1.00 | 8.42  |
| ATOM | 501 | CA  | GLY | A | 74 | 9.120  | 4.291  | 5.332  | 1.00 | 5.06  |
| ATOM | 502 | C   | GLY | A | 74 | 9.243  | 2.858  | 5.508  | 1.00 | 12.74 |
| ATOM | 503 | O   | GLY | A | 74 | 10.256 | 2.286  | 5.317  | 1.00 | 16.46 |
| ATOM | 504 | N   | THR | A | 75 | 8.145  | 2.321  | 5.906  | 1.00 | 12.82 |
| ATOM | 505 | CA  | THR | A | 75 | 8.036  | 0.869  | 6.008  | 1.00 | 11.14 |
| ATOM | 506 | C   | THR | A | 75 | 6.625  | 0.428  | 6.134  | 1.00 | 10.64 |
| ATOM | 507 | O   | THR | A | 75 | 5.757  | 1.231  | 5.949  | 1.00 | 9.36  |
| ATOM | 508 | CB  | THR | A | 75 | 8.843  | 0.398  | 7.219  | 1.00 | 6.97  |
| ATOM | 509 | OG1 | THR | A | 75 | 8.938  | -0.950 | 7.125  | 1.00 | 5.64  |
| ATOM | 510 | CG2 | THR | A | 75 | 8.108  | 0.865  | 8.603  | 1.00 | 6.30  |
| ATOM | 511 | N   | SER | A | 76 | 6.409  | -0.858 | 6.259  | 1.00 | 10.07 |
| ATOM | 512 | CA  | SER | A | 76 | 5.061  | -1.384 | 6.354  | 1.00 | 13.33 |
| ATOM | 513 | C   | SER | A | 76 | 4.405  | -1.163 | 7.747  | 1.00 | 21.87 |
| ATOM | 514 | O   | SER | A | 76 | 5.228  | -1.102 | 8.679  | 1.00 | 24.22 |
| ATOM | 515 | CB  | SER | A | 76 | 5.030  | -2.832 | 6.083  | 1.00 | 4.81  |
| ATOM | 516 | OG  | SER | A | 76 | 5.327  | -3.664 | 7.107  | 1.00 | 16.98 |
| ATOM | 517 | N   | GLN | A | 77 | 3.082  | -1.100 | 7.911  | 1.00 | 24.90 |
| ATOM | 518 | CA  | GLN | A | 77 | 2.454  | -1.020 | 9.166  | 1.00 | 23.85 |
| ATOM | 519 | C   | GLN | A | 77 | 2.643  | -2.236 | 10.015 | 1.00 | 19.58 |
| ATOM | 520 | O   | GLN | A | 77 | 2.908  | -2.140 | 11.203 | 1.00 | 15.15 |
| ATOM | 521 | CB  | GLN | A | 77 | 0.983  | -0.703 | 9.217  | 1.00 | 32.64 |
| ATOM | 522 | CG  | GLN | A | 77 | 0.567  | -0.580 | 10.642 | 1.00 | 49.56 |
| ATOM | 523 | CD  | GLN | A | 77 | 0.689  | 0.785  | 11.194 | 1.00 | 65.91 |
| ATOM | 524 | OE1 | GLN | A | 77 | 0.956  | 0.869  | 12.356 | 1.00 | 66.06 |
| ATOM | 525 | NE2 | GLN | A | 77 | 0.481  | 1.750  | 10.350 | 1.00 | 68.91 |
| ATOM | 526 | N   | ALA | A | 78 | 2.754  | -3.376 | 9.402  | 1.00 | 15.90 |
| ATOM | 527 | CA  | ALA | A | 78 | 3.071  | -4.577 | 10.073 | 1.00 | 19.47 |

31 Mayıs 2001

DERIS  
Patent ve Marka Ajansı  
Lis. Şii. A.  
AYŞE DURAL

NZAS-0236837

12/34

|      |     |     |     |   |    |       |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|----|-------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 528 | C   | ALA | A | 78 | 4.381 | -4.332 | 10.819 | 1.00 | 24.48 |
| ATOM | 529 | O   | ALA | A | 78 | 4.389 | -4.729 | 11.983 | 1.00 | 26.91 |
| ATOM | 530 | CB  | ALA | A | 78 | 3.390 | -5.808 | 9.336  | 1.00 | 17.23 |
| ATOM | 531 | N   | ASN | A | 79 | 5.350 | -3.863 | 10.093 | 1.00 | 21.58 |
| ATOM | 532 | CA  | ASN | A | 79 | 6.602 | -3.576 | 10.774 | 1.00 | 20.62 |
| ATOM | 533 | C   | ASN | A | 79 | 6.480 | -2.673 | 11.969 | 1.00 | 20.93 |
| ATOM | 534 | O   | ASN | A | 79 | 6.975 | -2.944 | 13.053 | 1.00 | 15.52 |
| ATOM | 535 | CB  | ASN | A | 79 | 7.474 | -3.069 | 9.670  | 1.00 | 24.79 |
| ATOM | 536 | CG  | ASN | A | 79 | 7.933 | -4.238 | 8.824  | 1.00 | 28.76 |
| ATOM | 537 | OD1 | ASN | A | 79 | 7.867 | -5.439 | 9.091  | 1.00 | 25.30 |
| ATOM | 538 | ND2 | ASN | A | 79 | 8.488 | -3.891 | 7.660  | 1.00 | 24.90 |
| ATOM | 539 | N   | ILE | A | 80 | 5.731 | -1.611 | 11.936 | 1.00 | 15.93 |
| ATOM | 540 | CA  | ILE | A | 80 | 5.586 | -0.574 | 12.924 | 1.00 | 17.00 |
| ATOM | 541 | C   | ILE | A | 80 | 4.925 | -1.187 | 14.118 | 1.00 | 20.53 |
| ATOM | 542 | O   | ILE | A | 80 | 5.234 | -0.939 | 15.264 | 1.00 | 18.79 |
| ATOM | 543 | CB  | ILE | A | 80 | 4.756 | 0.629  | 12.436 | 1.00 | 11.98 |
| ATOM | 544 | CG1 | ILE | A | 80 | 5.627 | 1.124  | 11.297 | 1.00 | 9.50  |
| ATOM | 545 | CG2 | ILE | A | 80 | 4.379 | 1.728  | 13.354 | 1.00 | 16.27 |
| ATOM | 546 | CD1 | ILE | A | 80 | 5.007 | 2.071  | 10.424 | 1.00 | 8.15  |
| ATOM | 547 | N   | ASP | A | 81 | 4.017 | -2.019 | 13.708 | 1.00 | 19.21 |
| ATOM | 548 | CA  | ASP | A | 81 | 3.304 | -2.778 | 14.728 | 1.00 | 15.15 |
| ATOM | 549 | C   | ASP | A | 81 | 4.147 | -3.711 | 15.510 | 1.00 | 15.77 |
| ATOM | 550 | O   | ASP | A | 81 | 4.084 | -3.697 | 16.695 | 1.00 | 15.82 |
| ATOM | 551 | CB  | ASP | A | 81 | 2.291 | -3.438 | 13.868 | 1.00 | 26.36 |
| ATOM | 552 | CG  | ASP | A | 81 | 1.065 | -2.530 | 13.790 | 1.00 | 23.71 |
| ATOM | 553 | OD1 | ASP | A | 81 | 1.105 | -1.355 | 14.226 | 1.00 | 14.33 |
| ATOM | 554 | OD2 | ASP | A | 81 | 0.061 | -3.125 | 13.222 | 1.00 | 33.05 |
| ATOM | 555 | N   | GLU | A | 82 | 5.148 | -4.447 | 15.096 | 1.00 | 16.07 |
| ATOM | 556 | CA  | GLU | A | 82 | 5.984 | -5.318 | 15.882 | 1.00 | 14.77 |
| ATOM | 557 | C   | GLU | A | 82 | 6.839 | -4.355 | 16.667 | 1.00 | 19.33 |
| ATOM | 558 | O   | GLU | A | 82 | 7.315 | -4.708 | 17.752 | 1.00 | 23.58 |
| ATOM | 559 | CB  | GLU | A | 82 | 6.998 | -6.031 | 15.064 | 1.00 | 13.20 |
| ATOM | 560 | CG  | GLU | A | 82 | 7.792 | -7.239 | 15.476 | 1.00 | 23.09 |
| ATOM | 561 | CD  | GLU | A | 82 | 6.767 | -8.114 | 16.185 | 1.00 | 29.68 |
| ATOM | 562 | OE1 | GLU | A | 82 | 5.666 | -7.670 | 16.403 | 1.00 | 26.63 |
| ATOM | 563 | OE2 | GLU | A | 82 | 7.273 | -9.181 | 16.411 | 1.00 | 33.08 |
| ATOM | 564 | N   | GLY | A | 83 | 7.228 | -3.227 | 16.199 | 1.00 | 16.79 |
| ATOM | 565 | CA  | GLY | A | 83 | 8.033 | -2.428 | 17.140 | 1.00 | 17.32 |
| ATOM | 566 | C   | GLY | A | 83 | 7.238 | -2.018 | 18.366 | 1.00 | 17.54 |
| ATOM | 567 | O   | GLY | A | 83 | 7.561 | -2.103 | 19.528 | 1.00 | 15.06 |
| ATOM | 568 | N   | LYS | A | 84 | 6.093 | -1.408 | 18.114 | 1.00 | 18.72 |
| ATOM | 569 | CA  | LYS | A | 84 | 5.050 | -1.146 | 19.096 | 1.00 | 16.90 |
| ATOM | 570 | C   | LYS | A | 84 | 4.893 | -2.337 | 20.057 | 1.00 | 17.74 |
| ATOM | 571 | O   | LYS | A | 84 | 4.962 | -2.265 | 21.295 | 1.00 | 14.31 |
| ATOM | 572 | CB  | LYS | A | 84 | 3.799 | -0.872 | 18.307 | 1.00 | 14.62 |
| ATOM | 573 | CG  | LYS | A | 84 | 3.535 | 0.565  | 18.291 | 1.00 | 19.30 |
| ATOM | 574 | CD  | LYS | A | 84 | 2.787 | 1.013  | 17.044 | 1.00 | 34.24 |
| ATOM | 575 | CE  | LYS | A | 84 | 1.568 | 1.902  | 17.337 | 1.00 | 37.70 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Şti.  
AYŞE ERAL

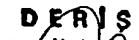
NZAS-0236838

|      |     |     |     |   |    |        |         |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 576 | NZ  | LYS | A | 84 | 0.346  | 1.226   | 16.827 | 1.00 | 48.42 |
| ATOM | 577 | N   | ARG | A | 85 | 4.617  | -3.506  | 19.519 | 1.00 | 18.50 |
| ATOM | 578 | CA  | ARG | A | 85 | 4.583  | -4.705  | 20.280 | 1.00 | 19.04 |
| ATOM | 579 | C   | ARG | A | 85 | 5.677  | -4.733  | 21.308 | 1.00 | 19.63 |
| ATOM | 580 | O   | ARG | A | 85 | 5.442  | -5.192  | 22.383 | 1.00 | 19.24 |
| ATOM | 581 | CB  | ARG | A | 85 | 4.740  | -5.979  | 19.464 | 1.00 | 14.74 |
| ATOM | 582 | CG  | ARG | A | 85 | 3.843  | -7.094  | 19.887 | 1.00 | 8.85  |
| ATOM | 583 | CD  | ARG | A | 85 | 4.146  | -8.554  | 19.705 | 1.00 | 7.20  |
| ATOM | 584 | NE  | ARG | A | 85 | 5.483  | -8.898  | 19.194 | 1.00 | 20.30 |
| ATOM | 585 | CZ  | ARG | A | 85 | 6.170  | -9.705  | 19.899 | 1.00 | 18.19 |
| ATOM | 586 | NH1 | ARG | A | 85 | 5.627  | -10.161 | 21.040 | 1.00 | 34.03 |
| ATOM | 587 | NH2 | ARG | A | 85 | 7.345  | -9.979  | 19.555 | 1.00 | 15.36 |
| ATOM | 588 | N   | LEU | A | 86 | 6.901  | -4.586  | 20.956 | 1.00 | 22.21 |
| ATOM | 589 | CA  | LEU | A | 86 | 8.006  | -4.792  | 21.873 | 1.00 | 20.94 |
| ATOM | 590 | C   | LEU | A | 86 | 8.044  | -3.637  | 22.803 | 1.00 | 20.73 |
| ATOM | 591 | O   | LEU | A | 86 | 8.155  | -3.970  | 23.925 | 1.00 | 22.18 |
| ATOM | 592 | CB  | LEU | A | 86 | 9.333  | -4.932  | 21.168 | 1.00 | 6.67  |
| ATOM | 593 | CG  | LEU | A | 86 | 9.358  | -6.241  | 20.282 | 1.00 | 11.45 |
| ATOM | 594 | CD1 | LEU | A | 86 | 10.546 | -6.054  | 19.287 | 1.00 | 18.60 |
| ATOM | 595 | CD2 | LEU | A | 86 | 9.362  | -7.516  | 21.020 | 1.00 | 5.17  |
| ATOM | 596 | N   | PHE | A | 87 | 7.700  | -2.446  | 22.529 | 1.00 | 16.79 |
| ATOM | 597 | CA  | PHE | A | 87 | 7.850  | -1.416  | 23.492 | 1.00 | 18.21 |
| ATOM | 598 | C   | PHE | A | 87 | 6.939  | -1.805  | 24.618 | 1.00 | 26.51 |
| ATOM | 599 | O   | PHE | A | 87 | 7.082  | -1.565  | 25.839 | 1.00 | 30.36 |
| ATOM | 600 | CB  | PHE | A | 87 | 7.498  | -0.118  | 22.846 | 1.00 | 15.81 |
| ATOM | 601 | CG  | PHE | A | 87 | 8.661  | 0.503   | 22.128 | 1.00 | 22.72 |
| ATOM | 602 | CD1 | PHE | A | 87 | 9.625  | 1.163   | 22.795 | 1.00 | 25.90 |
| ATOM | 603 | CD2 | PHE | A | 87 | 8.800  | 0.446   | 20.774 | 1.00 | 24.19 |
| ATOM | 604 | CE1 | PHE | A | 87 | 10.699 | 1.781   | 22.220 | 1.00 | 26.46 |
| ATOM | 605 | CE2 | PHE | A | 87 | 9.871  | 0.991   | 20.153 | 1.00 | 29.24 |
| ATOM | 606 | CZ  | PHE | A | 87 | 10.827 | 1.669   | 20.849 | 1.00 | 20.81 |
| ATOM | 607 | N   | ALA | A | 88 | 5.862  | -2.422  | 24.266 | 1.00 | 29.15 |
| ATOM | 608 | CA  | ALA | A | 88 | 4.772  | -2.699  | 25.195 | 1.00 | 22.92 |
| ATOM | 609 | C   | ALA | A | 88 | 5.186  | -3.837  | 26.068 | 1.00 | 22.03 |
| ATOM | 610 | O   | ALA | A | 88 | 4.974  | -3.879  | 27.284 | 1.00 | 27.02 |
| ATOM | 611 | CB  | ALA | A | 88 | 3.551  | -2.803  | 24.299 | 1.00 | 22.13 |
| ATOM | 612 | N   | LEU | A | 89 | 5.649  | -4.897  | 25.531 | 1.00 | 19.16 |
| ATOM | 613 | CA  | LEU | A | 89 | 6.188  | -6.032  | 26.208 | 1.00 | 19.29 |
| ATOM | 614 | C   | LEU | A | 89 | 7.250  | -5.507  | 27.133 | 1.00 | 22.06 |
| ATOM | 615 | O   | LEU | A | 89 | 7.449  | -6.050  | 28.177 | 1.00 | 20.49 |
| ATOM | 616 | CB  | LEU | A | 89 | 7.021  | -6.863  | 25.221 | 1.00 | 18.41 |
| ATOM | 617 | CG  | LEU | A | 89 | 7.477  | -8.167  | 25.834 | 1.00 | 20.45 |
| ATOM | 618 | CD1 | LEU | A | 89 | 6.326  | -8.707  | 26.627 | 1.00 | 17.22 |
| ATOM | 619 | CD2 | LEU | A | 89 | 8.060  | -9.057  | 24.769 | 1.00 | 18.83 |
| ATOM | 620 | N   | ALA | A | 90 | 8.124  | -4.644  | 26.722 | 1.00 | 22.80 |
| ATOM | 621 | CA  | ALA | A | 90 | 9.027  | -4.137  | 27.701 | 1.00 | 24.14 |
| ATOM | 622 | C   | ALA | A | 90 | 8.237  | -3.488  | 28.849 | 1.00 | 23.63 |
| ATOM | 623 | O   | ALA | A | 90 | 8.414  | -3.835  | 30.071 | 1.00 | 22.73 |

31 Mayıs 2001  
 DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Lis. No. 300000000000  
 AYSE DILAN

|      |     |     |       |    |        |         |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|----|--------|---------|--------|------|-------|
| ATOM | 624 | CB  | ALA A | 90 | 10.080 | -3.253  | 27.139 | 1.00 | 7.74  |
| ATOM | 625 | N   | ASN A | 91 | 7.457  | -2.445  | 28.732 | 1.00 | 25.45 |
| ATOM | 626 | CA  | ASN A | 91 | 6.665  | -1.979  | 29.870 | 1.00 | 27.25 |
| ATOM | 627 | C   | ASN A | 91 | 5.847  | -2.996  | 30.656 | 1.00 | 30.97 |
| ATOM | 628 | O   | ASN A | 91 | 5.346  | -2.884  | 31.768 | 1.00 | 27.64 |
| ATOM | 629 | CB  | ASN A | 91 | 5.560  | -1.206  | 29.125 | 1.00 | 29.14 |
| ATOM | 630 | CG  | ASN A | 91 | 4.946  | -0.345  | 30.216 | 1.00 | 31.73 |
| ATOM | 631 | OD1 | ASN A | 91 | 3.845  | -0.692  | 30.645 | 1.00 | 46.76 |
| ATOM | 632 | ND2 | ASN A | 91 | 5.641  | 0.629   | 30.643 | 1.00 | 29.03 |
| ATOM | 633 | N   | GLN A | 92 | 5.369  | -4.008  | 29.969 | 1.00 | 35.37 |
| ATOM | 634 | CA  | GLN A | 92 | 4.702  | -5.141  | 30.591 | 1.00 | 35.55 |
| ATOM | 635 | C   | GLN A | 92 | 5.619  | -6.072  | 31.352 | 1.00 | 34.28 |
| ATOM | 636 | O   | GLN A | 92 | 5.227  | -6.519  | 32.440 | 1.00 | 39.47 |
| ATOM | 637 | CB  | GLN A | 92 | 3.866  | -5.903  | 29.573 | 1.00 | 54.94 |
| ATOM | 638 | CG  | GLN A | 92 | 2.689  | -6.698  | 30.142 | 1.00 | 78.63 |
| ATOM | 639 | CD  | GLN A | 92 | 2.806  | -8.167  | 29.805 | 1.00 | 93.87 |
| ATOM | 640 | OE1 | GLN A | 92 | 3.597  | -8.840  | 30.475 | 1.00 | 96.99 |
| ATOM | 641 | NE2 | GLN A | 92 | 2.083  | -8.696  | 28.824 | 1.00 | 97.81 |
| ATOM | 642 | N   | LYS A | 93 | 6.859  | -6.403  | 31.050 | 1.00 | 31.97 |
| ATOM | 643 | CA  | LYS A | 93 | 7.675  | -7.204  | 31.972 | 1.00 | 25.22 |
| ATOM | 644 | C   | LYS A | 93 | 8.381  | -6.298  | 33.015 | 1.00 | 24.68 |
| ATOM | 645 | O   | LYS A | 93 | 8.716  | -6.793  | 34.075 | 1.00 | 32.13 |
| ATOM | 646 | CB  | LYS A | 93 | 8.673  | -7.980  | 31.148 | 1.00 | 10.86 |
| ATOM | 647 | CG  | LYS A | 93 | 8.225  | -8.963  | 30.159 | 1.00 | 24.26 |
| ATOM | 648 | CD  | LYS A | 93 | 9.362  | -9.966  | 29.986 | 1.00 | 21.96 |
| ATOM | 649 | CE  | LYS A | 93 | 9.093  | -10.718 | 28.658 | 1.00 | 23.78 |
| ATOM | 650 | NZ  | LYS A | 93 | 10.084 | -11.805 | 28.300 | 1.00 | 25.87 |
| ATOM | 651 | N   | CYS A | 94 | 8.752  | -5.096  | 32.774 | 1.00 | 16.62 |
| ATOM | 652 | CA  | CYS A | 94 | 9.752  | -4.412  | 33.480 | 1.00 | 18.95 |
| ATOM | 653 | C   | CYS A | 94 | 9.512  | -2.936  | 33.537 | 1.00 | 24.83 |
| ATOM | 654 | O   | CYS A | 94 | 10.184 | -2.017  | 33.150 | 1.00 | 26.80 |
| ATOM | 655 | CB  | CYS A | 94 | 11.147 | -4.691  | 32.911 | 1.00 | 3.14  |
| ATOM | 656 | SG  | CYS A | 94 | 11.618 | -6.437  | 32.882 | 1.00 | 25.28 |
| ATOM | 657 | N   | PRO A | 95 | 8.403  | -2.561  | 34.086 | 1.00 | 26.08 |
| ATOM | 658 | CA  | PRO A | 95 | 7.891  | -1.202  | 33.878 | 1.00 | 26.11 |
| ATOM | 659 | C   | PRO A | 95 | 8.960  | -0.259  | 34.299 | 1.00 | 27.32 |
| ATOM | 660 | O   | PRO A | 95 | 8.776  | 0.966   | 34.108 | 1.00 | 29.08 |
| ATOM | 661 | CB  | PRO A | 95 | 6.609  | -1.090  | 34.747 | 1.00 | 20.75 |
| ATOM | 662 | CG  | PRO A | 95 | 6.587  | -2.421  | 35.322 | 1.00 | 19.04 |
| ATOM | 663 | CD  | PRO A | 95 | 7.363  | -3.461  | 34.509 | 1.00 | 22.55 |
| ATOM | 664 | N   | ASN A | 96 | 9.836  | -0.776  | 35.193 | 1.00 | 31.44 |
| ATOM | 665 | CA  | ASN A | 96 | 10.559 | 0.274   | 35.966 | 1.00 | 35.38 |
| ATOM | 666 | C   | ASN A | 96 | 11.891 | 0.476   | 35.353 | 1.00 | 33.83 |
| ATOM | 667 | O   | ASN A | 96 | 12.599 | 1.359   | 35.684 | 1.00 | 33.31 |
| ATOM | 668 | CB  | ASN A | 96 | 10.558 | -0.099  | 37.429 | 1.00 | 53.70 |
| ATOM | 669 | CG  | ASN A | 96 | 9.238  | 0.342   | 38.026 | 1.00 | 61.69 |
| ATOM | 670 | OD1 | ASN A | 96 | 8.758  | 1.432   | 37.706 | 1.00 | 64.33 |
| ATOM | 671 | ND2 | ASN A | 96 | 8.676  | -0.526  | 38.861 | 1.00 | 67.25 |

31 Mayıs 2001

  
 Patent ve Marka Akademisi  
 Lis. Süleyman  
 ATSE ORAL

NZAS-0236840

15/34

|      |     |     |     |   |     |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----|---|-----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 672 | N   | THR | A | 97  | 12.287 | -0.409 | 34.507 | 1.00 | 30.32 |
| ATOM | 673 | CA  | THR | A | 97  | 13.519 | -0.367 | 33.794 | 1.00 | 22.83 |
| ATOM | 674 | C   | THR | A | 97  | 13.404 | 0.493  | 32.534 | 1.00 | 22.44 |
| ATOM | 675 | O   | THR | A | 97  | 12.446 | 0.779  | 31.816 | 1.00 | 21.14 |
| ATOM | 676 | CB  | THR | A | 97  | 13.835 | -1.851 | 33.705 | 1.00 | 25.87 |
| ATOM | 677 | OG1 | THR | A | 97  | 14.602 | -1.915 | 32.528 | 1.00 | 38.91 |
| ATOM | 678 | CG2 | THR | A | 97  | 12.769 | -2.901 | 33.621 | 1.00 | 24.22 |
| ATOM | 679 | N   | PRO | A | 98  | 14.393 | 1.415  | 32.408 | 1.00 | 20.59 |
| ATOM | 680 | CA  | PRO | A | 98  | 14.513 | 2.292  | 31.254 | 1.00 | 18.15 |
| ATOM | 681 | C   | PRO | A | 98  | 14.882 | 1.494  | 29.978 | 1.00 | 16.07 |
| ATOM | 682 | O   | PRO | A | 98  | 15.622 | 0.462  | 29.934 | 1.00 | 17.19 |
| ATOM | 683 | CB  | PRO | A | 98  | 15.563 | 3.339  | 31.676 | 1.00 | 14.55 |
| ATOM | 684 | CG  | PRO | A | 98  | 16.270 | 2.646  | 32.699 | 1.00 | 12.29 |
| ATOM | 685 | CD  | PRO | A | 98  | 15.735 | 1.331  | 33.046 | 1.00 | 12.02 |
| ATOM | 686 | N   | VAL | A | 99  | 14.322 | 2.107  | 28.940 | 1.00 | 13.81 |
| ATOM | 687 | CA  | VAL | A | 99  | 14.225 | 1.544  | 27.632 | 1.00 | 14.02 |
| ATOM | 688 | C   | VAL | A | 99  | 14.956 | 2.407  | 26.663 | 1.00 | 10.66 |
| ATOM | 689 | O   | VAL | A | 99  | 14.716 | 3.679  | 26.712 | 1.00 | 6.90  |
| ATOM | 690 | CB  | VAL | A | 99  | 12.673 | 1.343  | 27.335 | 1.00 | 2.87  |
| ATOM | 691 | CG1 | VAL | A | 99  | 12.666 | 1.272  | 25.872 | 1.00 | 17.40 |
| ATOM | 692 | CG2 | VAL | A | 99  | 12.442 | -0.111 | 27.744 | 1.00 | 5.75  |
| ATOM | 693 | N   | VAL | A | 100 | 15.885 | 1.776  | 25.861 | 1.00 | 6.45  |
| ATOM | 694 | CA  | VAL | A | 100 | 16.525 | 2.755  | 24.900 | 1.00 | 9.61  |
| ATOM | 695 | C   | VAL | A | 100 | 16.389 | 2.159  | 23.561 | 1.00 | 10.79 |
| ATOM | 696 | O   | VAL | A | 100 | 16.256 | 0.973  | 23.477 | 1.00 | 9.11  |
| ATOM | 697 | CB  | VAL | A | 100 | 17.877 | 3.260  | 25.197 | 1.00 | 8.05  |
| ATOM | 698 | CG1 | VAL | A | 100 | 17.824 | 4.252  | 26.336 | 1.00 | 6.05  |
| ATOM | 699 | CG2 | VAL | A | 100 | 18.853 | 2.053  | 25.591 | 1.00 | 6.68  |
| ATOM | 700 | N   | ALA | A | 101 | 16.277 | 2.928  | 22.511 | 1.00 | 13.14 |
| ATOM | 701 | CA  | ALA | A | 101 | 16.127 | 2.266  | 21.183 | 1.00 | 15.67 |
| ATOM | 702 | C   | ALA | A | 101 | 17.065 | 2.747  | 20.053 | 1.00 | 12.08 |
| ATOM | 703 | O   | ALA | A | 101 | 17.261 | 4.042  | 19.907 | 1.00 | 11.16 |
| ATOM | 704 | CB  | ALA | A | 101 | 14.685 | 2.609  | 20.812 | 1.00 | 6.57  |
| ATOM | 705 | N   | GLY | A | 102 | 17.218 | 1.787  | 19.099 | 1.00 | 7.53  |
| ATOM | 706 | CA  | GLY | A | 102 | 17.949 | 2.415  | 17.939 | 1.00 | 7.10  |
| ATOM | 707 | C   | GLY | A | 102 | 17.477 | 1.803  | 16.744 | 1.00 | 7.27  |
| ATOM | 708 | O   | GLY | A | 102 | 17.102 | 0.621  | 16.878 | 1.00 | 10.83 |
| ATOM | 709 | N   | GLY | A | 103 | 17.706 | 2.407  | 15.648 | 1.00 | 7.80  |
| ATOM | 710 | CA  | GLY | A | 103 | 17.446 | 1.745  | 14.356 | 1.00 | 5.33  |
| ATOM | 711 | C   | GLY | A | 103 | 18.303 | 2.211  | 13.180 | 1.00 | 7.56  |
| ATOM | 712 | O   | GLY | A | 103 | 18.785 | 3.340  | 13.227 | 1.00 | 6.88  |
| ATOM | 713 | N   | TYR | A | 104 | 18.490 | 1.387  | 12.139 | 1.00 | 7.09  |
| ATOM | 714 | CA  | TYR | A | 104 | 19.392 | 1.682  | 11.069 | 1.00 | 5.99  |
| ATOM | 715 | C   | TYR | A | 104 | 18.705 | 1.614  | 9.705  | 1.00 | 9.47  |
| ATOM | 716 | O   | TYR | A | 104 | 18.115 | 0.638  | 9.441  | 1.00 | 6.46  |
| ATOM | 717 | CB  | TYR | A | 104 | 20.592 | 0.797  | 11.079 | 1.00 | 5.40  |
| ATOM | 718 | CG  | TYR | A | 104 | 21.436 | 1.078  | 9.876  | 1.00 | 8.05  |
| ATOM | 719 | CD1 | TYR | A | 104 | 21.708 | 2.302  | 9.352  | 1.00 | 5.91  |

31 Mayıs 2001

D E R I S  
Petrove Merkezi Açıklaması  
Ltd. Şti.   
AYŞE ÜNAL

NZAS-0236841

|      |     |     |           |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 720 | CD2 | TYR A 104 | 21.961 | -0.044 | 9.172  | 1.00 | 6.85  |
| ATOM | 721 | CE1 | TYR A 104 | 22.447 | 2.513  | 8.186  | 1.00 | 5.61  |
| ATOM | 722 | CE2 | TYR A 104 | 22.751 | 0.052  | 8.072  | 1.00 | 7.49  |
| ATOM | 723 | CZ  | TYR A 104 | 22.972 | 1.377  | 7.608  | 1.00 | 11.08 |
| ATOM | 724 | OH  | TYR A 104 | 23.795 | 1.509  | 6.479  | 1.00 | 14.32 |
| ATOM | 725 | N   | SER A 105 | 18.939 | 2.975  | 8.852  | 1.00 | 18.39 |
| ATOM | 726 | CA  | SER A 105 | 18.190 | 2.854  | 7.601  | 1.00 | 9.66  |
| ATOM | 727 | C   | SER A 105 | 16.763 | 2.370  | 7.722  | 1.00 | 6.10  |
| ATOM | 728 | O   | SER A 105 | 16.090 | 3.304  | 8.077  | 1.00 | 5.63  |
| ATOM | 729 | CB  | SER A 105 | 19.124 | 2.159  | 6.607  | 1.00 | 8.55  |
| ATOM | 730 | OG  | SER A 105 | 18.553 | 1.685  | 5.463  | 1.00 | 24.30 |
| ATOM | 731 | N   | GLN A 106 | 16.241 | 1.405  | 7.079  | 1.00 | 9.93  |
| ATOM | 732 | CA  | GLN A 106 | 14.759 | 1.316  | 7.002  | 1.00 | 8.25  |
| ATOM | 733 | C   | GLN A 106 | 14.453 | 1.089  | 8.473  | 1.00 | 8.51  |
| ATOM | 734 | O   | GLN A 106 | 13.470 | 1.683  | 8.862  | 1.00 | 6.31  |
| ATOM | 735 | CB  | GLN A 106 | 14.239 | 0.393  | 5.940  | 1.00 | 7.45  |
| ATOM | 736 | CG  | GLN A 106 | 13.184 | -0.528 | 6.465  | 1.00 | 18.04 |
| ATOM | 737 | CD  | GLN A 106 | 12.228 | -1.220 | 5.581  | 1.00 | 16.87 |
| ATOM | 738 | OE1 | GLN A 106 | 11.024 | -1.180 | 5.492  | 1.00 | 17.59 |
| ATOM | 739 | NE2 | GLN A 106 | 12.643 | -2.032 | 4.713  | 1.00 | 8.32  |
| ATOM | 740 | N   | GLY A 107 | 15.269 | 0.310  | 9.172  | 1.00 | 7.13  |
| ATOM | 741 | CA  | GLY A 107 | 15.190 | 0.159  | 10.606 | 1.00 | 4.61  |
| ATOM | 742 | C   | GLY A 107 | 15.048 | 1.472  | 11.356 | 1.00 | 8.27  |
| ATOM | 743 | O   | GLY A 107 | 14.219 | 1.511  | 12.290 | 1.00 | 6.52  |
| ATOM | 744 | N   | ALA A 108 | 15.653 | 2.637  | 11.033 | 1.00 | 6.44  |
| ATOM | 745 | CA  | ALA A 108 | 15.266 | 3.864  | 11.641 | 1.00 | 7.41  |
| ATOM | 746 | C   | ALA A 108 | 13.813 | 4.346  | 11.471 | 1.00 | 11.76 |
| ATOM | 747 | O   | ALA A 108 | 13.150 | 4.914  | 12.298 | 1.00 | 12.64 |
| ATOM | 748 | CB  | ALA A 108 | 16.121 | 5.006  | 11.170 | 1.00 | 13.93 |
| ATOM | 749 | N   | ALA A 109 | 13.321 | 4.312  | 10.267 | 1.00 | 9.78  |
| ATOM | 750 | CA  | ALA A 109 | 12.056 | 4.685  | 9.861  | 1.00 | 10.47 |
| ATOM | 751 | C   | ALA A 109 | 11.093 | 3.858  | 10.727 | 1.00 | 12.32 |
| ATOM | 752 | O   | ALA A 109 | 10.016 | 4.391  | 11.035 | 1.00 | 14.67 |
| ATOM | 753 | CB  | ALA A 109 | 12.035 | 4.173  | 8.456  | 1.00 | 10.24 |
| ATOM | 754 | N   | LEU A 110 | 11.259 | 2.690  | 11.077 | 1.00 | 4.34  |
| ATOM | 755 | CA  | LEU A 110 | 10.458 | 1.760  | 11.783 | 1.00 | 11.71 |
| ATOM | 756 | C   | LEU A 110 | 10.305 | 2.253  | 13.203 | 1.00 | 15.26 |
| ATOM | 757 | O   | LEU A 110 | 9.298  | 2.672  | 13.685 | 1.00 | 18.07 |
| ATOM | 758 | CB  | LEU A 110 | 11.031 | 0.319  | 11.634 | 1.00 | 7.52  |
| ATOM | 759 | CG  | LEU A 110 | 10.247 | -0.801 | 12.258 | 1.00 | 8.41  |
| ATOM | 760 | CD1 | LEU A 110 | 10.685 | -2.233 | 11.862 | 1.00 | 7.17  |
| ATOM | 761 | CD2 | LEU A 110 | 10.278 | -0.659 | 13.783 | 1.00 | 5.25  |
| ATOM | 762 | N   | ILE A 111 | 11.397 | 2.373  | 13.907 | 1.00 | 15.77 |
| ATOM | 763 | CA  | ILE A 111 | 11.510 | 2.860  | 15.246 | 1.00 | 12.22 |
| ATOM | 764 | C   | ILE A 111 | 11.027 | 4.255  | 15.234 | 1.00 | 9.39  |
| ATOM | 765 | O   | ILE A 111 | 10.404 | 4.636  | 16.241 | 1.00 | 12.54 |
| ATOM | 766 | CB  | ILE A 111 | 12.977 | 2.814  | 15.685 | 1.00 | 15.55 |
| ATOM | 767 | CG1 | ILE A 111 | 13.222 | 1.279  | 15.805 | 1.00 | 14.19 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Hizmetleri  
 Ltd. Şti.  
 AYŞE ÜNAL

17/34

|      |     |     |           |        |       |        |      |       |
|------|-----|-----|-----------|--------|-------|--------|------|-------|
| ATOM | 768 | CG2 | ILE A 111 | 13.195 | 3.465 | 17.005 | 1.00 | 4.64  |
| ATOM | 769 | CD1 | ILE A 111 | 12.410 | 0.887 | 17.002 | 1.00 | 14.88 |
| ATOM | 770 | N   | ALA A 112 | 11.309 | 5.170 | 14.341 | 1.00 | 11.00 |
| ATOM | 771 | CA  | ALA A 112 | 10.792 | 6.528 | 14.427 | 1.00 | 12.45 |
| ATOM | 772 | C   | ALA A 112 | 9.266  | 6.455 | 14.308 | 1.00 | 15.59 |
| ATOM | 773 | O   | ALA A 112 | 8.728  | 7.131 | 15.154 | 1.00 | 18.13 |
| ATOM | 774 | CB  | ALA A 112 | 11.334 | 7.505 | 13.486 | 1.00 | 5.70  |
| ATOM | 775 | N   | ALA A 113 | 8.575  | 5.572 | 13.587 | 1.00 | 12.85 |
| ATOM | 776 | CA  | ALA A 113 | 7.167  | 5.512 | 13.557 | 1.00 | 15.39 |
| ATOM | 777 | C   | ALA A 113 | 6.475  | 5.093 | 14.861 | 1.00 | 18.21 |
| ATOM | 778 | O   | ALA A 113 | 5.498  | 5.750 | 15.226 | 1.00 | 14.59 |
| ATOM | 779 | CB  | ALA A 113 | 6.678  | 4.562 | 12.500 | 1.00 | 17.63 |
| ATOM | 780 | N   | ALA A 114 | 6.937  | 3.948 | 15.303 | 1.00 | 16.02 |
| ATOM | 781 | CA  | ALA A 114 | 6.483  | 3.218 | 16.412 | 1.00 | 16.43 |
| ATOM | 782 | C   | ALA A 114 | 6.578  | 4.114 | 17.643 | 1.00 | 22.20 |
| ATOM | 783 | O   | ALA A 114 | 5.673  | 4.321 | 18.426 | 1.00 | 18.94 |
| ATOM | 784 | CB  | ALA A 114 | 7.474  | 2.084 | 16.565 | 1.00 | 4.69  |
| ATOM | 785 | N   | VAL A 115 | 7.722  | 4.836 | 17.744 | 1.00 | 22.46 |
| ATOM | 786 | CA  | VAL A 115 | 7.855  | 5.499 | 19.064 | 1.00 | 20.88 |
| ATOM | 787 | C   | VAL A 115 | 6.670  | 6.469 | 19.007 | 1.00 | 22.71 |
| ATOM | 788 | O   | VAL A 115 | 6.136  | 6.761 | 20.057 | 1.00 | 22.05 |
| ATOM | 789 | CB  | VAL A 115 | 9.279  | 6.090 | 19.137 | 1.00 | 19.61 |
| ATOM | 790 | CG1 | VAL A 115 | 9.396  | 7.259 | 20.122 | 1.00 | 8.35  |
| ATOM | 791 | CG2 | VAL A 115 | 10.245 | 5.016 | 19.562 | 1.00 | 13.91 |
| ATOM | 792 | N   | SER A 116 | 6.467  | 7.085 | 17.828 | 1.00 | 23.59 |
| ATOM | 793 | CA  | SER A 116 | 5.539  | 8.172 | 17.736 | 1.00 | 23.68 |
| ATOM | 794 | C   | SER A 116 | 4.169  | 7.647 | 18.120 | 1.00 | 23.77 |
| ATOM | 795 | O   | SER A 116 | 3.333  | 8.523 | 18.399 | 1.00 | 27.35 |
| ATOM | 796 | CB  | SER A 116 | 5.522  | 8.865 | 16.376 | 1.00 | 25.21 |
| ATOM | 797 | OG  | SER A 116 | 5.168  | 8.043 | 15.277 | 1.00 | 28.05 |
| ATOM | 798 | N   | GLU A 117 | 3.859  | 6.397 | 18.004 | 1.00 | 18.83 |
| ATOM | 799 | CA  | GLU A 117 | 2.491  | 6.020 | 18.238 | 1.00 | 22.21 |
| ATOM | 800 | C   | GLU A 117 | 2.461  | 5.474 | 19.653 | 1.00 | 30.46 |
| ATOM | 801 | O   | GLU A 117 | 1.487  | 4.773 | 19.863 | 1.00 | 35.72 |
| ATOM | 802 | CB  | GLU A 117 | 1.977  | 4.902 | 17.343 | 1.00 | 21.63 |
| ATOM | 803 | CG  | GLU A 117 | 2.167  | 5.219 | 15.897 | 1.00 | 26.41 |
| ATOM | 804 | CD  | GLU A 117 | 1.560  | 4.424 | 14.814 | 1.00 | 34.01 |
| ATOM | 805 | OE1 | GLU A 117 | 0.912  | 3.440 | 15.046 | 1.00 | 32.59 |
| ATOM | 806 | OE2 | GLU A 117 | 1.750  | 4.833 | 13.659 | 1.00 | 44.62 |
| ATOM | 807 | N   | LEU A 118 | 3.438  | 5.570 | 20.512 | 1.00 | 34.45 |
| ATOM | 808 | CA  | LEU A 118 | 3.326  | 5.006 | 21.812 | 1.00 | 33.64 |
| ATOM | 809 | C   | LEU A 118 | 2.681  | 6.110 | 22.633 | 1.00 | 41.75 |
| ATOM | 810 | O   | LEU A 118 | 2.594  | 7.267 | 22.370 | 1.00 | 39.90 |
| ATOM | 811 | CB  | LEU A 118 | 4.600  | 4.668 | 22.392 | 1.00 | 29.44 |
| ATOM | 812 | CG  | LEU A 118 | 5.628  | 3.891 | 21.645 | 1.00 | 26.36 |
| ATOM | 813 | CD1 | LEU A 118 | 6.921  | 3.840 | 22.379 | 1.00 | 27.53 |
| ATOM | 814 | CD2 | LEU A 118 | 5.110  | 2.520 | 21.536 | 1.00 | 20.69 |
| ATOM | 815 | N   | SER A 119 | 2.076  | 5.794 | 23.726 | 1.00 | 48.86 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka İdaresi  
Lid. Şirin  
AYŞE İNAL

NZAS-0236843

|      |     |     |           |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 816 | CA  | SER A 119 | 0.910  | 5.647  | 24.476 | 1.00 | 52.44 |
| ATOM | 817 | C   | SER A 119 | 1.212  | 6.063  | 25.866 | 1.00 | 52.57 |
| ATOM | 818 | O   | SER A 119 | 1.485  | 5.258  | 26.735 | 1.00 | 55.54 |
| ATOM | 819 | CB  | SER A 119 | 0.550  | 4.132  | 24.488 | 1.00 | 70.55 |
| ATOM | 820 | OG  | SER A 119 | 1.393  | 3.091  | 23.908 | 1.00 | 66.80 |
| ATOM | 821 | N   | GLY A 120 | 1.532  | 7.307  | 26.024 | 1.00 | 52.95 |
| ATOM | 822 | CA  | GLY A 120 | 1.910  | 7.761  | 27.382 | 1.00 | 53.35 |
| ATOM | 823 | C   | GLY A 120 | 2.944  | 7.109  | 28.291 | 1.00 | 49.09 |
| ATOM | 824 | O   | GLY A 120 | 4.086  | 7.617  | 28.358 | 1.00 | 49.66 |
| ATOM | 825 | N   | ALA A 121 | 2.526  | 6.129  | 29.102 | 1.00 | 42.97 |
| ATOM | 826 | CA  | ALA A 121 | 3.477  | 5.574  | 30.022 | 1.00 | 40.72 |
| ATOM | 827 | C   | ALA A 121 | 4.587  | 4.772  | 29.326 | 1.00 | 44.20 |
| ATOM | 828 | O   | ALA A 121 | 5.749  | 4.803  | 29.711 | 1.00 | 45.42 |
| ATOM | 829 | CB  | ALA A 121 | 2.965  | 4.542  | 30.903 | 1.00 | 36.34 |
| ATOM | 830 | N   | VAL A 122 | 4.122  | 4.035  | 28.312 | 1.00 | 41.15 |
| ATOM | 831 | CA  | VAL A 122 | 5.090  | 3.269  | 27.548 | 1.00 | 33.41 |
| ATOM | 832 | C   | VAL A 122 | 5.870  | 4.168  | 26.652 | 1.00 | 28.48 |
| ATOM | 833 | O   | VAL A 122 | 7.084  | 4.019  | 26.872 | 1.00 | 27.69 |
| ATOM | 834 | CB  | VAL A 122 | 4.424  | 2.056  | 26.952 | 1.00 | 30.22 |
| ATOM | 835 | CG1 | VAL A 122 | 2.924  | 1.997  | 27.098 | 1.00 | 28.03 |
| ATOM | 836 | CG2 | VAL A 122 | 4.891  | 1.836  | 25.551 | 1.00 | 23.22 |
| ATOM | 837 | N   | LYS A 123 | 5.424  | 5.310  | 26.177 | 1.00 | 23.16 |
| ATOM | 838 | CA  | LYS A 123 | 6.354  | 6.314  | 25.661 | 1.00 | 23.11 |
| ATOM | 839 | C   | LYS A 123 | 7.403  | 6.783  | 26.661 | 1.00 | 25.28 |
| ATOM | 840 | O   | LYS A 123 | 8.524  | 7.224  | 26.449 | 1.00 | 29.01 |
| ATOM | 841 | CB  | LYS A 123 | 5.561  | 7.502  | 25.100 | 1.00 | 23.54 |
| ATOM | 842 | CG  | LYS A 123 | 6.171  | 8.573  | 24.277 | 1.00 | 26.71 |
| ATOM | 843 | CD  | LYS A 123 | 5.400  | 9.775  | 23.888 | 1.00 | 43.07 |
| ATOM | 844 | CE  | LYS A 123 | 4.953  | 9.783  | 22.461 | 1.00 | 59.59 |
| ATOM | 845 | NZ  | LYS A 123 | 3.518  | 9.637  | 22.099 | 1.00 | 67.50 |
| ATOM | 846 | N   | GLU A 124 | 6.977  | 6.991  | 27.918 | 1.00 | 27.95 |
| ATOM | 847 | CA  | GLU A 124 | 7.845  | 7.700  | 28.863 | 1.00 | 27.29 |
| ATOM | 848 | C   | GLU A 124 | 8.910  | 6.706  | 29.243 | 1.00 | 25.21 |
| ATOM | 849 | O   | GLU A 124 | 9.993  | 7.165  | 29.769 | 1.00 | 21.21 |
| ATOM | 850 | CB  | GLU A 124 | 6.986  | 8.351  | 29.927 | 1.00 | 40.13 |
| ATOM | 851 | CG  | GLU A 124 | 7.588  | 8.609  | 31.295 | 1.00 | 57.40 |
| ATOM | 852 | CD  | GLU A 124 | 8.530  | 9.814  | 31.247 | 1.00 | 66.99 |
| ATOM | 853 | OE1 | GLU A 124 | 9.619  | 9.751  | 31.902 | 1.00 | 70.44 |
| ATOM | 854 | OE2 | GLU A 124 | 7.949  | 10.652 | 30.502 | 1.00 | 73.84 |
| ATOM | 855 | N   | GLN A 125 | 8.656  | 5.393  | 29.058 | 1.00 | 19.93 |
| ATOM | 856 | CA  | GLN A 125 | 9.761  | 4.509  | 29.546 | 1.00 | 17.98 |
| ATOM | 857 | C   | GLN A 125 | 10.865 | 4.556  | 28.521 | 1.00 | 24.28 |
| ATOM | 858 | O   | GLN A 125 | 11.964 | 4.107  | 28.815 | 1.00 | 21.47 |
| ATOM | 859 | CB  | GLN A 125 | 9.225  | 3.178  | 29.844 | 1.00 | 9.13  |
| ATOM | 860 | CG  | GLN A 125 | 9.901  | 2.001  | 30.299 | 1.00 | 9.05  |
| ATOM | 861 | CD  | GLN A 125 | 9.211  | 0.719  | 30.129 | 1.00 | 19.33 |
| ATOM | 862 | OE1 | GLN A 125 | 8.190  | 0.703  | 29.466 | 1.00 | 28.52 |
| ATOM | 863 | NE2 | GLN A 125 | 9.662  | -0.396 | 30.684 | 1.00 | 13.34 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 İletişim  
 AYŞE ÖNAL

NZAS-0236844

19/34

|      |     |     |       |     |        |       |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|-----|--------|-------|--------|------|-------|
| ATOM | 864 | N   | VAL A | 126 | 10.593 | 5.188 | 27.319 | 1.00 | 25.30 |
| ATOM | 865 | CA  | VAL A | 126 | 11.738 | 5.124 | 26.361 | 1.00 | 22.55 |
| ATOM | 866 | C   | VAL A | 126 | 12.546 | 6.334 | 26.614 | 1.00 | 17.55 |
| ATOM | 867 | O   | VAL A | 126 | 12.109 | 7.408 | 26.329 | 1.00 | 12.79 |
| ATOM | 868 | CB  | VAL A | 126 | 11.227 | 4.560 | 25.022 | 1.00 | 23.76 |
| ATOM | 869 | CG1 | VAL A | 126 | 9.706  | 4.686 | 24.946 | 1.00 | 23.77 |
| ATOM | 870 | CG2 | VAL A | 126 | 11.795 | 5.081 | 23.743 | 1.00 | 23.81 |
| ATOM | 871 | N   | LYS A | 127 | 13.726 | 6.233 | 27.264 | 1.00 | 16.41 |
| ATOM | 872 | CA  | LYS A | 127 | 14.462 | 7.494 | 27.639 | 1.00 | 18.18 |
| ATOM | 873 | C   | LYS A | 127 | 15.239 | 8.063 | 26.488 | 1.00 | 18.49 |
| ATOM | 874 | O   | LYS A | 127 | 15.812 | 9.103 | 26.680 | 1.00 | 18.99 |
| ATOM | 875 | CB  | LYS A | 127 | 15.401 | 7.148 | 28.792 | 1.00 | 20.81 |
| ATOM | 876 | CG  | LYS A | 127 | 14.770 | 6.110 | 29.713 | 1.00 | 21.99 |
| ATOM | 877 | CD  | LYS A | 127 | 13.435 | 6.726 | 30.064 | 1.00 | 33.86 |
| ATOM | 878 | CE  | LYS A | 127 | 12.779 | 6.612 | 31.399 | 1.00 | 32.17 |
| ATOM | 879 | NZ  | LYS A | 127 | 12.279 | 7.863 | 31.993 | 1.00 | 45.34 |
| ATOM | 880 | N   | GLY A | 128 | 15.522 | 7.281 | 25.416 | 1.00 | 20.56 |
| ATOM | 881 | CA  | GLY A | 128 | 16.280 | 7.948 | 24.306 | 1.00 | 20.72 |
| ATOM | 882 | C   | GLY A | 128 | 16.358 | 7.104 | 23.063 | 1.00 | 17.71 |
| ATOM | 883 | O   | GLY A | 128 | 16.168 | 5.901 | 23.226 | 1.00 | 16.66 |
| ATOM | 884 | N   | VAL A | 129 | 16.451 | 7.725 | 21.892 | 1.00 | 16.16 |
| ATOM | 885 | CA  | VAL A | 129 | 16.497 | 6.872 | 20.691 | 1.00 | 13.82 |
| ATOM | 886 | C   | VAL A | 129 | 17.519 | 7.371 | 19.719 | 1.00 | 8.35  |
| ATOM | 887 | O   | VAL A | 129 | 17.602 | 8.553 | 19.556 | 1.00 | 3.85  |
| ATOM | 888 | CB  | VAL A | 129 | 15.192 | 6.426 | 20.054 | 1.00 | 11.02 |
| ATOM | 889 | CG1 | VAL A | 129 | 14.007 | 7.041 | 20.726 | 1.00 | 6.50  |
| ATOM | 890 | CG2 | VAL A | 129 | 15.051 | 6.729 | 18.571 | 1.00 | 10.03 |
| ATOM | 891 | N   | ALA A | 130 | 18.455 | 6.398 | 19.363 | 1.00 | 8.05  |
| ATOM | 892 | CA  | ALA A | 130 | 19.430 | 6.845 | 18.344 | 1.00 | 7.55  |
| ATOM | 893 | C   | ALA A | 130 | 19.078 | 6.293 | 16.958 | 1.00 | 11.17 |
| ATOM | 894 | O   | ALA A | 130 | 18.755 | 5.145 | 16.849 | 1.00 | 15.74 |
| ATOM | 895 | CB  | ALA A | 130 | 20.781 | 6.391 | 18.603 | 1.00 | 5.89  |
| ATOM | 896 | N   | LEU A | 131 | 18.911 | 6.953 | 15.892 | 1.00 | 7.36  |
| ATOM | 897 | CA  | LEU A | 131 | 18.635 | 6.625 | 14.553 | 1.00 | 7.70  |
| ATOM | 898 | C   | LEU A | 131 | 19.876 | 6.908 | 13.661 | 1.00 | 12.02 |
| ATOM | 899 | O   | LEU A | 131 | 20.436 | 8.033 | 13.604 | 1.00 | 6.80  |
| ATOM | 900 | CB  | LEU A | 131 | 17.604 | 7.713 | 14.102 | 1.00 | 8.40  |
| ATOM | 901 | CG  | LEU A | 131 | 16.160 | 7.830 | 14.575 | 1.00 | 6.67  |
| ATOM | 902 | CD1 | LEU A | 131 | 15.391 | 8.957 | 13.981 | 1.00 | 4.49  |
| ATOM | 903 | CD2 | LEU A | 131 | 15.481 | 6.488 | 14.324 | 1.00 | 5.12  |
| ATOM | 904 | N   | PHE A | 132 | 20.271 | 6.009 | 12.802 | 1.00 | 11.56 |
| ATOM | 905 | CA  | PHE A | 132 | 21.422 | 6.183 | 11.908 | 1.00 | 10.44 |
| ATOM | 906 | C   | PHE A | 132 | 20.965 | 6.013 | 10.478 | 1.00 | 8.46  |
| ATOM | 907 | O   | PHE A | 132 | 20.175 | 5.101 | 10.097 | 1.00 | 11.04 |
| ATOM | 908 | CB  | PHE A | 132 | 22.217 | 4.931 | 12.282 | 1.00 | 10.56 |
| ATOM | 909 | CG  | PHE A | 132 | 22.693 | 4.830 | 13.714 | 1.00 | 16.38 |
| ATOM | 910 | CD1 | PHE A | 132 | 21.951 | 4.029 | 14.542 | 1.00 | 13.36 |
| ATOM | 911 | CD2 | PHE A | 132 | 23.860 | 5.489 | 14.213 | 1.00 | 15.12 |

31 Mayıs 2001  
 DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti. n. v.  
 AYŞE ÖNAL

NZAS-0236845

19/34

|      |     |     |       |     |        |       |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|-----|--------|-------|--------|------|-------|
| ATOM | 864 | N   | VAL A | 126 | 10.593 | 5.188 | 27.319 | 1.00 | 25.30 |
| ATOM | 865 | CA  | VAL A | 126 | 11.738 | 5.124 | 26.361 | 1.00 | 22.55 |
| ATOM | 866 | C   | VAL A | 126 | 12.546 | 6.334 | 26.614 | 1.00 | 17.55 |
| ATOM | 867 | O   | VAL A | 126 | 12.109 | 7.408 | 26.329 | 1.00 | 12.79 |
| ATOM | 868 | CB  | VAL A | 126 | 11.227 | 4.560 | 25.022 | 1.00 | 23.76 |
| ATOM | 869 | CG1 | VAL A | 126 | 9.706  | 4.686 | 24.946 | 1.00 | 23.77 |
| ATOM | 870 | CG2 | VAL A | 126 | 11.795 | 5.081 | 23.743 | 1.00 | 23.81 |
| ATOM | 871 | N   | LYS A | 127 | 13.726 | 6.233 | 27.264 | 1.00 | 16.41 |
| ATOM | 872 | CA  | LYS A | 127 | 14.462 | 7.494 | 27.639 | 1.00 | 18.18 |
| ATOM | 873 | C   | LYS A | 127 | 15.239 | 8.063 | 26.488 | 1.00 | 18.49 |
| ATOM | 874 | O   | LYS A | 127 | 15.812 | 9.103 | 26.680 | 1.00 | 18.99 |
| ATOM | 875 | CB  | LYS A | 127 | 15.401 | 7.148 | 28.792 | 1.00 | 20.81 |
| ATOM | 876 | CG  | LYS A | 127 | 14.770 | 6.110 | 29.713 | 1.00 | 21.99 |
| ATOM | 877 | CD  | LYS A | 127 | 13.435 | 6.726 | 30.064 | 1.00 | 33.86 |
| ATOM | 878 | CE  | LYS A | 127 | 12.779 | 6.612 | 31.399 | 1.00 | 32.17 |
| ATOM | 879 | NZ  | LYS A | 127 | 12.279 | 7.863 | 31.993 | 1.00 | 45.34 |
| ATOM | 880 | N   | GLY A | 128 | 15.522 | 7.281 | 25.416 | 1.00 | 20.56 |
| ATOM | 881 | CA  | GLY A | 128 | 16.280 | 7.948 | 24.306 | 1.00 | 20.72 |
| ATOM | 882 | C   | GLY A | 128 | 16.358 | 7.104 | 23.063 | 1.00 | 17.71 |
| ATOM | 883 | O   | GLY A | 128 | 16.168 | 5.901 | 23.226 | 1.00 | 16.66 |
| ATOM | 884 | N   | VAL A | 129 | 16.451 | 7.725 | 21.892 | 1.00 | 16.16 |
| ATOM | 885 | CA  | VAL A | 129 | 16.497 | 6.872 | 20.691 | 1.00 | 13.82 |
| ATOM | 886 | C   | VAL A | 129 | 17.519 | 7.371 | 19.719 | 1.00 | 8.35  |
| ATOM | 887 | O   | VAL A | 129 | 17.602 | 8.553 | 19.556 | 1.00 | 3.85  |
| ATOM | 888 | CB  | VAL A | 129 | 15.192 | 6.426 | 20.054 | 1.00 | 11.02 |
| ATOM | 889 | CG1 | VAL A | 129 | 14.007 | 7.041 | 20.726 | 1.00 | 6.50  |
| ATOM | 890 | CG2 | VAL A | 129 | 15.051 | 6.729 | 18.571 | 1.00 | 10.03 |
| ATOM | 891 | N   | ALA A | 130 | 18.455 | 6.398 | 19.363 | 1.00 | 8.05  |
| ATOM | 892 | CA  | ALA A | 130 | 19.430 | 6.845 | 18.344 | 1.00 | 7.55  |
| ATOM | 893 | C   | ALA A | 130 | 19.078 | 6.293 | 16.958 | 1.00 | 11.17 |
| ATOM | 894 | O   | ALA A | 130 | 18.755 | 5.145 | 16.849 | 1.00 | 15.74 |
| ATOM | 895 | CB  | ALA A | 130 | 20.781 | 6.391 | 18.603 | 1.00 | 5.89  |
| ATOM | 896 | N   | LEU A | 131 | 18.911 | 6.953 | 15.892 | 1.00 | 7.36  |
| ATOM | 897 | CA  | LEU A | 131 | 18.635 | 6.625 | 14.553 | 1.00 | 7.70  |
| ATOM | 898 | C   | LEU A | 131 | 19.876 | 6.908 | 13.661 | 1.00 | 12.02 |
| ATOM | 899 | O   | LEU A | 131 | 20.436 | 8.033 | 13.604 | 1.00 | 6.80  |
| ATOM | 900 | CB  | LEU A | 131 | 17.604 | 7.713 | 14.102 | 1.00 | 8.40  |
| ATOM | 901 | CG  | LEU A | 131 | 16.160 | 7.830 | 14.575 | 1.00 | 6.67  |
| ATOM | 902 | CD1 | LEU A | 131 | 15.391 | 8.957 | 13.981 | 1.00 | 4.49  |
| ATOM | 903 | CD2 | LEU A | 131 | 15.481 | 6.488 | 14.324 | 1.00 | 5.12  |
| ATOM | 904 | N   | PHE A | 132 | 20.271 | 6.009 | 12.802 | 1.00 | 11.56 |
| ATOM | 905 | CA  | PHE A | 132 | 21.422 | 6.183 | 11.908 | 1.00 | 10.44 |
| ATOM | 906 | C   | PHE A | 132 | 20.965 | 6.013 | 10.478 | 1.00 | 8.46  |
| ATOM | 907 | O   | PHE A | 132 | 20.175 | 5.101 | 10.097 | 1.00 | 11.04 |
| ATOM | 908 | CB  | PHE A | 132 | 22.217 | 4.931 | 12.282 | 1.00 | 10.56 |
| ATOM | 909 | CG  | PHE A | 132 | 22.693 | 4.830 | 13.714 | 1.00 | 16.38 |
| ATOM | 910 | CD1 | PHE A | 132 | 21.951 | 4.029 | 14.542 | 1.00 | 13.36 |
| ATOM | 911 | CD2 | PHE A | 132 | 23.860 | 5.489 | 14.213 | 1.00 | 15.12 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Şti. D. V.  
AYŞE ÖNAL

NZAS-0236846

|      |     |     |       |     |        |        |        |      |       |
|------|-----|-----|-------|-----|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 912 | CE1 | PHE A | 132 | 22.342 | 3.911  | 15.889 | 1.00 | 14.91 |
| ATOM | 913 | CE2 | PHE A | 132 | 24.176 | 5.323  | 15.513 | 1.00 | 18.02 |
| ATOM | 914 | CZ  | PHE A | 132 | 23.426 | 4.530  | 16.403 | 1.00 | 15.09 |
| ATOM | 915 | N   | GLY A | 133 | 21.431 | 6.876  | 9.580  | 1.00 | 7.35  |
| ATOM | 916 | CA  | GLY A | 133 | 21.026 | 6.893  | 8.148  | 1.00 | 5.86  |
| ATOM | 917 | C   | GLY A | 133 | 19.503 | 6.919  | 8.061  | 1.00 | 12.25 |
| ATOM | 918 | O   | GLY A | 133 | 18.890 | 5.926  | 7.593  | 1.00 | 9.03  |
| ATOM | 919 | N   | TYR A | 134 | 18.926 | 8.070  | 8.532  | 1.00 | 9.85  |
| ATOM | 920 | CA  | TYR A | 134 | 17.455 | 8.022  | 8.838  | 1.00 | 7.40  |
| ATOM | 921 | C   | TYR A | 134 | 16.647 | 8.365  | 7.584  | 1.00 | 10.61 |
| ATOM | 922 | O   | TYR A | 134 | 16.785 | 9.513  | 7.131  | 1.00 | 5.85  |
| ATOM | 923 | CB  | TYR A | 134 | 17.161 | 9.128  | 9.836  | 1.00 | 7.27  |
| ATOM | 924 | CG  | TYR A | 134 | 15.842 | 9.393  | 10.391 | 1.00 | 7.89  |
| ATOM | 925 | CD1 | TYR A | 134 | 14.889 | 8.437  | 10.312 | 1.00 | 6.65  |
| ATOM | 926 | CD2 | TYR A | 134 | 15.661 | 10.651 | 10.948 | 1.00 | 11.44 |
| ATOM | 927 | CE1 | TYR A | 134 | 13.657 | 8.690  | 10.821 | 1.00 | 9.05  |
| ATOM | 928 | CE2 | TYR A | 134 | 14.408 | 10.928 | 11.467 | 1.00 | 12.89 |
| ATOM | 929 | CZ  | TYR A | 134 | 13.428 | 9.923  | 11.423 | 1.00 | 14.22 |
| ATOM | 930 | OH  | TYR A | 134 | 12.146 | 10.110 | 11.975 | 1.00 | 12.41 |
| ATOM | 931 | N   | THR A | 135 | 15.811 | 7.398  | 7.139  | 1.00 | 11.51 |
| ATOM | 932 | CA  | THR A | 135 | 15.229 | 7.581  | 5.789  | 1.00 | 7.71  |
| ATOM | 933 | C   | THR A | 135 | 14.082 | 8.530  | 5.825  | 1.00 | 10.36 |
| ATOM | 934 | O   | THR A | 135 | 13.845 | 8.878  | 4.727  | 1.00 | 11.26 |
| ATOM | 935 | CB  | THR A | 135 | 14.772 | 6.394  | 4.967  | 1.00 | 12.02 |
| ATOM | 936 | OG1 | THR A | 135 | 13.821 | 5.399  | 5.398  | 1.00 | 22.81 |
| ATOM | 937 | CG2 | THR A | 135 | 15.828 | 5.332  | 4.712  | 1.00 | 14.88 |
| ATOM | 938 | N   | GLN A | 136 | 13.632 | 9.105  | 6.928  | 1.00 | 15.28 |
| ATOM | 939 | CA  | GLN A | 136 | 12.596 | 10.134 | 6.968  | 1.00 | 16.48 |
| ATOM | 940 | C   | GLN A | 136 | 13.102 | 11.418 | 7.646  | 1.00 | 17.46 |
| ATOM | 941 | O   | GLN A | 136 | 12.292 | 12.231 | 8.035  | 1.00 | 12.82 |
| ATOM | 942 | CB  | GLN A | 136 | 11.336 | 9.671  | 7.701  | 1.00 | 5.71  |
| ATOM | 943 | CG  | GLN A | 136 | 11.178 | 8.191  | 7.263  | 1.00 | 13.60 |
| ATOM | 944 | CD  | GLN A | 136 | 10.504 | 8.264  | 5.932  | 1.00 | 14.65 |
| ATOM | 945 | OE1 | GLN A | 136 | 9.587  | 9.102  | 5.986  | 1.00 | 23.99 |
| ATOM | 946 | NE2 | GLN A | 136 | 10.852 | 7.529  | 4.914  | 1.00 | 14.68 |
| ATOM | 947 | N   | ASN A | 137 | 14.421 | 11.532 | 7.566  | 1.00 | 18.52 |
| ATOM | 948 | CA  | ASN A | 137 | 14.953 | 12.752 | 8.141  | 1.00 | 18.16 |
| ATOM | 949 | C   | ASN A | 137 | 14.301 | 13.929 | 7.458  | 1.00 | 19.79 |
| ATOM | 950 | O   | ASN A | 137 | 13.895 | 14.802 | 8.157  | 1.00 | 12.28 |
| ATOM | 951 | CB  | ASN A | 137 | 16.481 | 12.573 | 8.239  | 1.00 | 14.17 |
| ATOM | 952 | CG  | ASN A | 137 | 17.247 | 13.740 | 8.812  | 1.00 | 19.75 |
| ATOM | 953 | OD1 | ASN A | 137 | 17.821 | 14.341 | 7.934  | 1.00 | 14.52 |
| ATOM | 954 | ND2 | ASN A | 137 | 17.390 | 14.130 | 10.042 | 1.00 | 17.43 |
| ATOM | 955 | N   | LEU A | 138 | 14.180 | 14.062 | 6.141  | 1.00 | 27.31 |
| ATOM | 956 | CA  | LEU A | 138 | 13.640 | 15.270 | 5.553  | 1.00 | 25.53 |
| ATOM | 957 | C   | LEU A | 138 | 12.190 | 15.332 | 5.971  | 1.00 | 22.45 |
| ATOM | 958 | O   | LEU A | 138 | 11.710 | 16.281 | 6.549  | 1.00 | 25.13 |
| ATOM | 959 | CB  | LEU A | 138 | 13.632 | 15.269 | 4.056  | 1.00 | 41.28 |

31 Mayıs 2001

DERİS

Patent ve Marka Ajansı

Ltd. Şti.

AYSE DURAL

21/34

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 960  | CG  | LEU A 138 | 13.713 | 16.582 | 3.303  | 1.00 | 31.76 |
| ATOM | 961  | CD1 | LEU A 138 | 14.641 | 17.503 | 4.012  | 1.00 | 51.09 |
| ATOM | 962  | CD2 | LEU A 138 | 14.207 | 16.573 | 1.958  | 1.00 | 46.20 |
| ATOM | 963  | N   | GLN A 139 | 11.378 | 14.403 | 5.569  | 1.00 | 20.48 |
| ATOM | 964  | CA  | GLN A 139 | 10.034 | 14.390 | 6.037  | 1.00 | 19.98 |
| ATOM | 965  | C   | GLN A 139 | 9.846  | 14.749 | 7.471  | 1.00 | 22.85 |
| ATOM | 966  | O   | GLN A 139 | 8.791  | 15.282 | 7.528  | 1.00 | 26.66 |
| ATOM | 967  | CB  | GLN A 139 | 9.517  | 12.969 | 5.899  | 1.00 | 18.37 |
| ATOM | 968  | CG  | GLN A 139 | 9.684  | 12.643 | 4.450  | 1.00 | 22.02 |
| ATOM | 969  | CD  | GLN A 139 | 10.984 | 11.983 | 4.110  | 1.00 | 22.69 |
| ATOM | 970  | OE1 | GLN A 139 | 10.674 | 10.980 | 3.477  | 1.00 | 35.62 |
| ATOM | 971  | NE2 | GLN A 139 | 12.195 | 12.405 | 4.410  | 1.00 | 31.70 |
| ATOM | 972  | N   | ASN A 140 | 10.454 | 14.072 | 8.427  | 1.00 | 26.14 |
| ATOM | 973  | CA  | ASN A 140 | 10.215 | 14.183 | 9.848  | 1.00 | 19.06 |
| ATOM | 974  | C   | ASN A 140 | 10.941 | 15.429 | 10.293 | 1.00 | 16.99 |
| ATOM | 975  | O   | ASN A 140 | 11.040 | 15.654 | 11.454 | 1.00 | 18.05 |
| ATOM | 976  | CB  | ASN A 140 | 10.581 | 12.910 | 10.541 | 1.00 | 17.20 |
| ATOM | 977  | CG  | ASN A 140 | 9.465  | 11.998 | 10.210 | 1.00 | 16.28 |
| ATOM | 978  | OD1 | ASN A 140 | 8.615  | 12.565 | 9.563  | 1.00 | 23.57 |
| ATOM | 979  | ND2 | ASN A 140 | 9.460  | 10.756 | 10.630 | 1.00 | 22.65 |
| ATOM | 980  | N   | ARG A 141 | 11.457 | 16.162 | 9.397  | 1.00 | 19.20 |
| ATOM | 981  | CA  | ARG A 141 | 12.170 | 17.350 | 9.790  | 1.00 | 26.25 |
| ATOM | 982  | C   | ARG A 141 | 13.219 | 17.090 | 10.818 | 1.00 | 25.06 |
| ATOM | 983  | O   | ARG A 141 | 13.365 | 17.928 | 11.649 | 1.00 | 27.60 |
| ATOM | 984  | CB  | ARG A 141 | 11.123 | 18.299 | 10.271 | 1.00 | 37.72 |
| ATOM | 985  | CG  | ARG A 141 | 10.083 | 18.974 | 9.372  | 1.00 | 49.61 |
| ATOM | 986  | N   | GLY A 142 | 14.110 | 16.165 | 10.920 | 1.00 | 19.42 |
| ATOM | 987  | CA  | GLY A 142 | 14.997 | 15.778 | 11.902 | 1.00 | 14.21 |
| ATOM | 988  | C   | GLY A 142 | 14.652 | 15.066 | 13.158 | 1.00 | 19.42 |
| ATOM | 989  | O   | GLY A 142 | 15.547 | 14.759 | 13.971 | 1.00 | 23.74 |
| ATOM | 990  | N   | GLY A 143 | 13.354 | 14.851 | 13.569 | 1.00 | 14.09 |
| ATOM | 991  | CA  | GLY A 143 | 13.210 | 14.075 | 14.757 | 1.00 | 11.80 |
| ATOM | 992  | C   | GLY A 143 | 12.203 | 12.972 | 14.555 | 1.00 | 16.69 |
| ATOM | 993  | O   | GLY A 143 | 11.760 | 12.787 | 13.481 | 1.00 | 19.57 |
| ATOM | 994  | N   | ILE A 144 | 11.668 | 12.386 | 15.590 | 1.00 | 19.71 |
| ATOM | 995  | CA  | ILE A 144 | 10.494 | 11.589 | 15.667 | 1.00 | 20.13 |
| ATOM | 996  | C   | ILE A 144 | 9.313  | 12.315 | 16.296 | 1.00 | 27.00 |
| ATOM | 997  | O   | ILE A 144 | 9.298  | 13.026 | 17.268 | 1.00 | 26.75 |
| ATOM | 998  | CB  | ILE A 144 | 10.973 | 10.583 | 16.692 | 1.00 | 16.84 |
| ATOM | 999  | CG1 | ILE A 144 | 12.363 | 9.956  | 16.348 | 1.00 | 5.60  |
| ATOM | 1000 | CG2 | ILE A 144 | 9.882  | 9.636  | 16.775 | 1.00 | 14.01 |
| ATOM | 1001 | CD1 | ILE A 144 | 12.437 | 9.156  | 17.562 | 1.00 | 2.75  |
| ATOM | 1002 | N   | PRO A 145 | 8.249  | 12.380 | 15.499 | 1.00 | 32.77 |
| ATOM | 1003 | CA  | PRO A 145 | 6.959  | 12.993 | 15.779 | 1.00 | 29.89 |
| ATOM | 1004 | C   | PRO A 145 | 6.484  | 12.588 | 17.180 | 1.00 | 27.78 |
| ATOM | 1005 | O   | PRO A 145 | 6.475  | 11.446 | 17.537 | 1.00 | 26.07 |
| ATOM | 1006 | CB  | PRO A 145 | 5.957  | 12.384 | 14.784 | 1.00 | 26.51 |
| ATOM | 1007 | CG  | PRO A 145 | 6.887  | 12.059 | 13.668 | 1.00 | 25.85 |

31 Mayıs 2001

D E R I S  
Patent ve Marka Ajansı  
Lis. No: 1100  
AYŞE OVAL

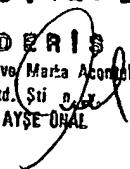
NZAS-0236848

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1008 | CD  | PRO A 145 | 8.174  | 11.563 | 14.234 | 1.00 | 31.33 |
| ATOM | 1009 | N   | ASN A 146 | 5.796  | 13.462 | 17.878 | 1.00 | 27.07 |
| ATOM | 1010 | CA  | ASN A 146 | 5.454  | 13.274 | 19.230 | 1.00 | 28.59 |
| ATOM | 1011 | C   | ASN A 146 | 6.526  | 12.605 | 20.045 | 1.00 | 29.25 |
| ATOM | 1012 | O   | ASN A 146 | 6.087  | 11.995 | 20.996 | 1.00 | 35.51 |
| ATOM | 1013 | CB  | ASN A 146 | 4.285  | 12.364 | 19.230 | 1.00 | 41.13 |
| ATOM | 1014 | CG  | ASN A 146 | 3.300  | 12.568 | 18.120 | 1.00 | 48.43 |
| ATOM | 1015 | OD1 | ASN A 146 | 3.134  | 13.721 | 17.788 | 1.00 | 49.24 |
| ATOM | 1016 | ND2 | ASN A 146 | 2.763  | 11.437 | 17.695 | 1.00 | 47.79 |
| ATOM | 1017 | N   | TYR A 147 | 7.791  | 12.799 | 19.885 | 1.00 | 23.88 |
| ATOM | 1018 | CA  | TYR A 147 | 8.689  | 12.339 | 20.969 | 1.00 | 21.90 |
| ATOM | 1019 | C   | TYR A 147 | 9.583  | 13.495 | 21.285 | 1.00 | 22.57 |
| ATOM | 1020 | O   | TYR A 147 | 9.777  | 14.399 | 20.494 | 1.00 | 26.53 |
| ATOM | 1021 | CB  | TYR A 147 | 9.309  | 11.098 | 20.498 | 1.00 | 21.16 |
| ATOM | 1022 | CG  | TYR A 147 | 10.285 | 10.471 | 21.349 | 1.00 | 20.45 |
| ATOM | 1023 | CD1 | TYR A 147 | 9.882  | 9.720  | 22.384 | 1.00 | 24.28 |
| ATOM | 1024 | CD2 | TYR A 147 | 11.608 | 10.564 | 21.189 | 1.00 | 17.96 |
| ATOM | 1025 | CE1 | TYR A 147 | 10.681 | 9.029  | 23.273 | 1.00 | 24.55 |
| ATOM | 1026 | CE2 | TYR A 147 | 12.509 | 9.948  | 21.983 | 1.00 | 20.73 |
| ATOM | 1027 | CZ  | TYR A 147 | 12.022 | 9.184  | 23.030 | 1.00 | 24.61 |
| ATOM | 1028 | OH  | TYR A 147 | 12.891 | 8.536  | 23.887 | 1.00 | 24.80 |
| ATOM | 1029 | N   | PRO A 148 | 9.893  | 13.858 | 22.507 | 1.00 | 22.86 |
| ATOM | 1030 | CA  | PRO A 148 | 10.817 | 14.916 | 22.769 | 1.00 | 21.77 |
| ATOM | 1031 | C   | PRO A 148 | 12.127 | 14.882 | 21.957 | 1.00 | 22.49 |
| ATOM | 1032 | O   | PRO A 148 | 13.007 | 14.004 | 22.117 | 1.00 | 22.31 |
| ATOM | 1033 | CB  | PRO A 148 | 11.185 | 14.694 | 24.251 | 1.00 | 23.23 |
| ATOM | 1034 | CG  | PRO A 148 | 10.324 | 13.576 | 24.719 | 1.00 | 23.39 |
| ATOM | 1035 | CD  | PRO A 148 | 9.677  | 12.889 | 23.590 | 1.00 | 25.33 |
| ATOM | 1036 | N   | ARG A 149 | 12.432 | 15.980 | 21.250 | 1.00 | 25.45 |
| ATOM | 1037 | CA  | ARG A 149 | 13.735 | 16.138 | 20.567 | 1.00 | 22.54 |
| ATOM | 1038 | C   | ARG A 149 | 14.910 | 16.018 | 21.499 | 1.00 | 21.28 |
| ATOM | 1039 | O   | ARG A 149 | 15.860 | 15.477 | 21.015 | 1.00 | 16.61 |
| ATOM | 1040 | CB  | ARG A 149 | 13.829 | 17.346 | 19.727 | 1.00 | 31.02 |
| ATOM | 1041 | CG  | ARG A 149 | 12.837 | 17.750 | 18.719 | 1.00 | 58.26 |
| ATOM | 1042 | CD  | ARG A 149 | 13.452 | 18.605 | 17.658 | 1.00 | 80.58 |
| ATOM | 1043 | NE  | ARG A 149 | 13.769 | 17.798 | 16.491 | 1.00 | 92.05 |
| ATOM | 1044 | CZ  | ARG A 149 | 13.315 | 18.154 | 15.320 | 1.00 | 91.85 |
| ATOM | 1045 | NH1 | ARG A 149 | 12.586 | 19.213 | 15.165 | 1.00 | 86.98 |
| ATOM | 1046 | NH2 | ARG A 149 | 13.544 | 17.488 | 14.242 | 1.00 | 91.61 |
| ATOM | 1047 | N   | GLU A 150 | 14.813 | 16.282 | 22.825 | 1.00 | 28.09 |
| ATOM | 1048 | CA  | GLU A 150 | 15.950 | 16.171 | 23.735 | 1.00 | 25.55 |
| ATOM | 1049 | C   | GLU A 150 | 16.272 | 14.736 | 24.020 | 1.00 | 21.12 |
| ATOM | 1050 | O   | GLU A 150 | 17.372 | 14.443 | 24.371 | 1.00 | 24.39 |
| ATOM | 1051 | CB  | GLU A 150 | 15.753 | 17.040 | 24.917 | 1.00 | 38.73 |
| ATOM | 1052 | CG  | GLU A 150 | 14.328 | 17.370 | 25.359 | 1.00 | 67.27 |
| ATOM | 1053 | CD  | GLU A 150 | 14.252 | 17.185 | 26.899 | 1.00 | 85.05 |
| ATOM | 1054 | OE1 | GLU A 150 | 15.005 | 17.890 | 27.657 | 1.00 | 90.70 |
| ATOM | 1055 | OE2 | GLU A 150 | 13.454 | 16.321 | 27.373 | 1.00 | 91.68 |

31 Mayıs 2001  
DERTS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Sti. No: 11  
AYSE ORAL

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1056 | N   | ARG A 151 | 15.396 | 13.807 | 23.727 | 1.00 | 19.70 |
| ATOM | 1057 | CA  | ARG A 151 | 15.752 | 12.424 | 23.844 | 1.00 | 19.52 |
| ATOM | 1058 | C   | ARG A 151 | 16.163 | 11.779 | 22.531 | 1.00 | 19.28 |
| ATOM | 1059 | O   | ARG A 151 | 16.373 | 10.586 | 22.480 | 1.00 | 14.55 |
| ATOM | 1060 | CB  | ARG A 151 | 14.548 | 11.796 | 24.412 | 1.00 | 23.06 |
| ATOM | 1061 | CG  | ARG A 151 | 13.853 | 12.432 | 25.516 | 1.00 | 22.24 |
| ATOM | 1062 | CD  | ARG A 151 | 13.200 | 11.451 | 26.393 | 1.00 | 33.40 |
| ATOM | 1063 | NE  | ARG A 151 | 12.609 | 11.893 | 27.633 | 1.00 | 46.53 |
| ATOM | 1064 | CZ  | ARG A 151 | 11.796 | 11.028 | 28.275 | 1.00 | 52.87 |
| ATOM | 1065 | NH1 | ARG A 151 | 11.428 | 9.823  | 27.930 | 1.00 | 51.02 |
| ATOM | 1066 | NH2 | ARG A 151 | 11.203 | 11.278 | 29.416 | 1.00 | 59.98 |
| ATOM | 1067 | N   | THR A 152 | 16.360 | 12.526 | 21.505 | 1.00 | 14.12 |
| ATOM | 1068 | CA  | THR A 152 | 16.629 | 11.925 | 20.253 | 1.00 | 15.05 |
| ATOM | 1069 | C   | THR A 152 | 17.995 | 12.249 | 19.745 | 1.00 | 17.30 |
| ATOM | 1070 | O   | THR A 152 | 18.282 | 13.373 | 19.965 | 1.00 | 21.34 |
| ATOM | 1071 | CB  | THR A 152 | 15.680 | 12.408 | 19.158 | 1.00 | 13.91 |
| ATOM | 1072 | OG1 | THR A 152 | 14.423 | 12.256 | 19.858 | 1.00 | 23.92 |
| ATOM | 1073 | CG2 | THR A 152 | 15.737 | 11.934 | 17.759 | 1.00 | 6.77  |
| ATOM | 1074 | N   | LYS A 153 | 18.704 | 11.336 | 19.121 | 1.00 | 15.49 |
| ATOM | 1075 | CA  | LYS A 153 | 19.930 | 11.725 | 18.450 | 1.00 | 17.73 |
| ATOM | 1076 | C   | LYS A 153 | 19.893 | 11.035 | 17.073 | 1.00 | 18.41 |
| ATOM | 1077 | O   | LYS A 153 | 19.866 | 9.800  | 17.121 | 1.00 | 16.04 |
| ATOM | 1078 | CB  | LYS A 153 | 21.112 | 11.260 | 19.338 | 1.00 | 14.55 |
| ATOM | 1079 | CG  | LYS A 153 | 22.523 | 11.508 | 18.933 | 1.00 | 11.95 |
| ATOM | 1080 | CD  | LYS A 153 | 22.883 | 12.882 | 19.403 | 1.00 | 40.35 |
| ATOM | 1081 | CE  | LYS A 153 | 24.358 | 13.093 | 19.079 | 1.00 | 62.12 |
| ATOM | 1082 | NZ  | LYS A 153 | 24.930 | 14.235 | 19.863 | 1.00 | 73.03 |
| ATOM | 1083 | N   | VAL A 154 | 19.910 | 11.962 | 16.136 | 1.00 | 15.86 |
| ATOM | 1084 | CA  | VAL A 154 | 20.031 | 11.508 | 14.730 | 1.00 | 15.79 |
| ATOM | 1085 | C   | VAL A 154 | 21.406 | 11.481 | 14.040 | 1.00 | 13.11 |
| ATOM | 1086 | O   | VAL A 154 | 21.958 | 12.460 | 13.675 | 1.00 | 13.51 |
| ATOM | 1087 | CB  | VAL A 154 | 19.095 | 12.257 | 13.674 | 1.00 | 5.90  |
| ATOM | 1088 | CG1 | VAL A 154 | 19.276 | 11.765 | 12.247 | 1.00 | 8.45  |
| ATOM | 1089 | CG2 | VAL A 154 | 17.672 | 12.091 | 14.117 | 1.00 | 7.14  |
| ATOM | 1090 | N   | PHE A 155 | 22.039 | 10.448 | 13.605 | 1.00 | 13.75 |
| ATOM | 1091 | CA  | PHE A 155 | 23.263 | 10.473 | 12.843 | 1.00 | 10.67 |
| ATOM | 1092 | C   | PHE A 155 | 22.906 | 10.406 | 11.402 | 1.00 | 11.64 |
| ATOM | 1093 | O   | PHE A 155 | 22.505 | 9.367  | 10.893 | 1.00 | 15.09 |
| ATOM | 1094 | CB  | PHE A 155 | 23.955 | 9.120  | 13.304 | 1.00 | 5.38  |
| ATOM | 1095 | CG  | PHE A 155 | 24.396 | 9.266  | 14.739 | 1.00 | 16.52 |
| ATOM | 1096 | CD1 | PHE A 155 | 23.678 | 8.642  | 15.696 | 1.00 | 23.70 |
| ATOM | 1097 | CD2 | PHE A 155 | 25.503 | 9.950  | 15.107 | 1.00 | 11.27 |
| ATOM | 1098 | CE1 | PHE A 155 | 24.037 | 8.702  | 17.011 | 1.00 | 23.25 |
| ATOM | 1099 | CE2 | PHE A 155 | 25.888 | 9.994  | 16.372 | 1.00 | 7.37  |
| ATOM | 1100 | CZ  | PHE A 155 | 25.139 | 9.384  | 17.357 | 1.00 | 16.13 |
| ATOM | 1101 | N   | CYS A 156 | 23.205 | 11.255 | 10.511 | 1.00 | 12.38 |
| ATOM | 1102 | CA  | CYS A 156 | 22.847 | 11.443 | 9.114  | 1.00 | 11.64 |
| ATOM | 1103 | C   | CYS A 156 | 24.057 | 12.027 | 8.461  | 1.00 | 10.08 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı İmzalı  
 Ltd. Şti.   
 AYŞE ORAL

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1104 | O   | CYS A 156 | 24.385 | 13.174 | 8.378  | 1.00 | 13.73 |
| ATOM | 1105 | CB  | CYS A 156 | 21.575 | 12.391 | 8.917  | 1.00 | 6.30  |
| ATOM | 1106 | SG  | CYS A 156 | 20.137 | 11.470 | 8.287  | 1.00 | 10.60 |
| ATOM | 1107 | N   | ASN A 157 | 24.814 | 11.147 | 7.918  | 1.00 | 16.95 |
| ATOM | 1108 | CA  | ASN A 157 | 26.229 | 11.665 | 7.576  | 1.00 | 19.16 |
| ATOM | 1109 | C   | ASN A 157 | 26.197 | 12.367 | 6.310  | 1.00 | 17.70 |
| ATOM | 1110 | O   | ASN A 157 | 25.368 | 12.330 | 5.469  | 1.00 | 20.91 |
| ATOM | 1111 | CB  | ASN A 157 | 27.115 | 10.714 | 8.300  | 1.00 | 30.34 |
| ATOM | 1112 | CG  | ASN A 157 | 27.733 | 9.498  | 7.932  | 1.00 | 34.95 |
| ATOM | 1113 | OD1 | ASN A 157 | 28.011 | 8.573  | 8.606  | 1.00 | 44.28 |
| ATOM | 1114 | ND2 | ASN A 157 | 27.965 | 9.541  | 6.660  | 1.00 | 54.18 |
| ATOM | 1115 | N   | VAL A 158 | 26.849 | 13.501 | 6.313  | 1.00 | 25.65 |
| ATOM | 1116 | CA  | VAL A 158 | 26.825 | 14.483 | 5.192  | 1.00 | 28.21 |
| ATOM | 1117 | C   | VAL A 158 | 26.768 | 13.893 | 3.758  | 1.00 | 24.85 |
| ATOM | 1118 | O   | VAL A 158 | 25.732 | 14.266 | 3.111  | 1.00 | 30.96 |
| ATOM | 1119 | CB  | VAL A 158 | 27.954 | 15.512 | 5.217  | 1.00 | 27.87 |
| ATOM | 1120 | CG1 | VAL A 158 | 28.751 | 14.595 | 4.238  | 1.00 | 40.51 |
| ATOM | 1121 | CG2 | VAL A 158 | 27.791 | 16.704 | 4.399  | 1.00 | 34.39 |
| ATOM | 1122 | N   | GLY A 159 | 27.483 | 12.956 | 3.016  | 1.00 | 5.94  |
| ATOM | 1123 | CA  | GLY A 159 | 26.713 | 12.774 | 1.732  | 1.00 | 6.20  |
| ATOM | 1124 | C   | GLY A 159 | 25.734 | 11.797 | 1.487  | 1.00 | 4.00  |
| ATOM | 1125 | O   | GLY A 159 | 25.732 | 10.704 | 0.848  | 1.00 | 4.06  |
| ATOM | 1126 | N   | ASP A 160 | 25.052 | 11.441 | 2.643  | 1.00 | 8.53  |
| ATOM | 1127 | CA  | ASP A 160 | 24.106 | 10.302 | 2.828  | 1.00 | 11.97 |
| ATOM | 1128 | C   | ASP A 160 | 22.755 | 10.698 | 2.177  | 1.00 | 14.44 |
| ATOM | 1129 | O   | ASP A 160 | 21.928 | 11.398 | 2.692  | 1.00 | 10.21 |
| ATOM | 1130 | CB  | ASP A 160 | 24.037 | 9.829  | 4.277  | 1.00 | 12.43 |
| ATOM | 1131 | CG  | ASP A 160 | 23.126 | 8.629  | 4.261  | 1.00 | 20.99 |
| ATOM | 1132 | OD1 | ASP A 160 | 22.525 | 8.408  | 3.179  | 1.00 | 33.03 |
| ATOM | 1133 | OD2 | ASP A 160 | 22.956 | 7.840  | 5.216  | 1.00 | 10.13 |
| ATOM | 1134 | N   | ALA A 161 | 22.455 | 10.402 | 0.961  | 1.00 | 12.33 |
| ATOM | 1135 | CA  | ALA A 161 | 21.318 | 10.743 | 0.269  | 1.00 | 11.01 |
| ATOM | 1136 | C   | ALA A 161 | 19.961 | 10.317 | 0.848  | 1.00 | 15.22 |
| ATOM | 1137 | O   | ALA A 161 | 18.969 | 11.034 | 0.594  | 1.00 | 9.50  |
| ATOM | 1138 | CB  | ALA A 161 | 21.365 | 10.334 | -1.172 | 1.00 | 13.68 |
| ATOM | 1139 | N   | VAL A 162 | 19.915 | 9.468  | 1.840  | 1.00 | 14.54 |
| ATOM | 1140 | CA  | VAL A 162 | 18.653 | 9.014  | 2.287  | 1.00 | 9.86  |
| ATOM | 1141 | C   | VAL A 162 | 18.235 | 10.063 | 3.258  | 1.00 | 13.50 |
| ATOM | 1142 | O   | VAL A 162 | 17.094 | 10.458 | 3.377  | 1.00 | 20.47 |
| ATOM | 1143 | CB  | VAL A 162 | 18.596 | 7.778  | 3.117  | 1.00 | 7.34  |
| ATOM | 1144 | CG1 | VAL A 162 | 18.931 | 6.592  | 2.259  | 1.00 | 6.50  |
| ATOM | 1145 | CG2 | VAL A 162 | 19.514 | 7.858  | 4.210  | 1.00 | 18.46 |
| ATOM | 1146 | N   | CYS A 163 | 19.198 | 10.733 | 3.719  | 1.00 | 13.44 |
| ATOM | 1147 | CA  | CYS A 163 | 18.864 | 11.811 | 4.720  | 1.00 | 11.26 |
| ATOM | 1148 | C   | CYS A 163 | 18.256 | 12.963 | 4.042  | 1.00 | 15.57 |
| ATOM | 1149 | O   | CYS A 163 | 18.219 | 13.857 | 4.880  | 1.00 | 14.09 |
| ATOM | 1150 | CB  | CYS A 163 | 20.144 | 12.145 | 5.570  | 1.00 | 18.70 |
| ATOM | 1151 | SG  | CYS A 163 | 20.748 | 10.705 | 6.581  | 1.00 | 13.38 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti.  
 AYŞE DİMLİ

|      |      |     |           |        |       |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|-------|--------|------|-------|
| ATOM | 1200 | CG2 | THR A 170 | 24.389 | 7.914 | -0.452 | 1.00 | 41.10 |
| ATOM | 1201 | N   | PRO A 171 | 28.000 | 5.738 | -0.469 | 1.00 | 10.12 |
| ATOM | 1202 | CA  | PRO A 171 | 29.012 | 5.066 | 0.339  | 1.00 | 11.88 |
| ATOM | 1203 | C   | PRO A 171 | 28.897 | 5.492 | 1.765  | 1.00 | 9.74  |
| ATOM | 1204 | O   | PRO A 171 | 28.904 | 4.682 | 2.646  | 1.00 | 9.54  |
| ATOM | 1205 | CB  | PRO A 171 | 30.414 | 5.207 | -0.286 | 1.00 | 7.15  |
| ATOM | 1206 | CG  | PRO A 171 | 30.017 | 5.603 | -1.654 | 1.00 | 7.18  |
| ATOM | 1207 | CD  | PRO A 171 | 28.667 | 6.233 | -1.601 | 1.00 | 6.90  |
| ATOM | 1208 | N   | ALA A 172 | 28.725 | 6.718 | 1.980  | 1.00 | 6.71  |
| ATOM | 1209 | CA  | ALA A 172 | 28.247 | 7.315 | 3.169  | 1.00 | 8.62  |
| ATOM | 1210 | C   | ALA A 172 | 27.075 | 6.631 | 3.892  | 1.00 | 10.99 |
| ATOM | 1211 | O   | ALA A 172 | 27.037 | 6.755 | 5.165  | 1.00 | 16.49 |
| ATOM | 1212 | CB  | ALA A 172 | 27.904 | 8.812 | 3.040  | 1.00 | 2.86  |
| ATOM | 1213 | N   | HIS A 173 | 26.287 | 5.815 | 3.278  | 1.00 | 6.36  |
| ATOM | 1214 | CA  | HIS A 173 | 25.133 | 5.468 | 4.081  | 1.00 | 5.29  |
| ATOM | 1215 | C   | HIS A 173 | 25.685 | 4.314 | 4.888  | 1.00 | 10.58 |
| ATOM | 1216 | O   | HIS A 173 | 25.082 | 3.598 | 5.668  | 1.00 | 9.36  |
| ATOM | 1217 | CB  | HIS A 173 | 24.081 | 4.883 | 3.216  | 1.00 | 8.41  |
| ATOM | 1218 | CG  | HIS A 173 | 22.815 | 4.403 | 3.791  | 1.00 | 7.30  |
| ATOM | 1219 | ND1 | HIS A 173 | 22.066 | 5.327 | 4.565  | 1.00 | 8.48  |
| ATOM | 1220 | CD2 | HIS A 173 | 22.148 | 3.264 | 3.670  | 1.00 | 7.83  |
| ATOM | 1221 | CE1 | HIS A 173 | 20.932 | 4.657 | 4.861  | 1.00 | 17.36 |
| ATOM | 1222 | NE2 | HIS A 173 | 20.945 | 3.423 | 4.379  | 1.00 | 5.29  |
| ATOM | 1223 | N   | LEU A 174 | 26.823 | 3.947 | 4.326  | 1.00 | 8.03  |
| ATOM | 1224 | CA  | LEU A 174 | 27.344 | 2.623 | 4.682  | 1.00 | 8.06  |
| ATOM | 1225 | C   | LEU A 174 | 28.171 | 2.787 | 5.930  | 1.00 | 13.06 |
| ATOM | 1226 | O   | LEU A 174 | 28.609 | 1.648 | 6.151  | 1.00 | 19.88 |
| ATOM | 1227 | CB  | LEU A 174 | 28.078 | 2.118 | 3.488  | 1.00 | 2.76  |
| ATOM | 1228 | CG  | LEU A 174 | 27.560 | 0.902 | 2.847  | 1.00 | 13.35 |
| ATOM | 1229 | CD1 | LEU A 174 | 26.024 | 1.017 | 2.796  | 1.00 | 18.01 |
| ATOM | 1230 | CD2 | LEU A 174 | 27.913 | 0.740 | 1.421  | 1.00 | 21.70 |
| ATOM | 1231 | N   | SER A 175 | 28.290 | 3.989 | 6.447  | 1.00 | 12.43 |
| ATOM | 1232 | CA  | SER A 175 | 29.230 | 4.052 | 7.553  | 1.00 | 18.01 |
| ATOM | 1233 | C   | SER A 175 | 28.872 | 4.811 | 8.847  | 1.00 | 19.89 |
| ATOM | 1234 | O   | SER A 175 | 28.968 | 6.047 | 9.120  | 1.00 | 14.61 |
| ATOM | 1235 | CB  | SER A 175 | 30.516 | 4.606 | 6.847  | 1.00 | 20.11 |
| ATOM | 1236 | OG  | SER A 175 | 30.834 | 5.907 | 7.293  | 1.00 | 27.73 |
| ATOM | 1237 | N   | TYR A 176 | 28.479 | 3.978 | 9.815  | 1.00 | 17.89 |
| ATOM | 1238 | CA  | TYR A 176 | 28.092 | 4.530 | 11.133 | 1.00 | 12.54 |
| ATOM | 1239 | C   | TYR A 176 | 28.530 | 3.671 | 12.272 | 1.00 | 11.16 |
| ATOM | 1240 | O   | TYR A 176 | 27.949 | 3.770 | 13.257 | 1.00 | 7.63  |
| ATOM | 1241 | CB  | TYR A 176 | 26.511 | 4.283 | 11.053 | 1.00 | 9.13  |
| ATOM | 1242 | CG  | TYR A 176 | 25.831 | 5.525 | 10.029 | 1.00 | 5.03  |
| ATOM | 1243 | CD1 | TYR A 176 | 25.874 | 6.923 | 10.425 | 1.00 | 2.75  |
| ATOM | 1244 | CD2 | TYR A 176 | 25.152 | 5.022 | 8.980  | 1.00 | 2.18  |
| ATOM | 1245 | CE1 | TYR A 176 | 25.287 | 7.754 | 9.633  | 1.00 | 4.25  |
| ATOM | 1246 | CE2 | TYR A 176 | 24.649 | 5.981 | 8.085  | 1.00 | 6.77  |
| ATOM | 1247 | CZ  | TYR A 176 | 24.658 | 7.329 | 8.399  | 1.00 | 6.22  |

31 Mayıs 2001  
 D E R I S  
 Patent ve Marka Akademisi  
 Lis. Süleyman  
 AYŞE DÜAL

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1152 | N   | THR A 164 | 18.100 | 13.014 | 2.696  | 1.00 | 21.82 |
| ATOM | 1153 | CA  | THR A 164 | 17.603 | 14.283 | 2.171  | 1.00 | 23.08 |
| ATOM | 1154 | C   | THR A 164 | 16.597 | 14.022 | 1.098  | 1.00 | 23.39 |
| ATOM | 1155 | O   | THR A 164 | 16.517 | 14.727 | 0.137  | 1.00 | 33.37 |
| ATOM | 1156 | CB  | THR A 164 | 18.463 | 15.341 | 1.454  | 1.00 | 23.25 |
| ATOM | 1157 | OG1 | THR A 164 | 19.486 | 14.707 | 0.674  | 1.00 | 23.21 |
| ATOM | 1158 | CG2 | THR A 164 | 18.958 | 16.261 | 2.491  | 1.00 | 37.71 |
| ATOM | 1159 | N   | GLY A 165 | 15.802 | 13.085 | 1.309  | 1.00 | 24.23 |
| ATOM | 1160 | CA  | GLY A 165 | 14.606 | 12.783 | 0.579  | 1.00 | 26.69 |
| ATOM | 1161 | C   | GLY A 165 | 14.699 | 11.814 | -0.515 | 1.00 | 28.56 |
| ATOM | 1162 | O   | GLY A 165 | 13.680 | 11.775 | -1.124 | 1.00 | 39.76 |
| ATOM | 1163 | N   | THR A 166 | 15.661 | 11.044 | -0.736 | 1.00 | 25.80 |
| ATOM | 1164 | CA  | THR A 166 | 16.006 | 10.220 | -1.774 | 1.00 | 25.53 |
| ATOM | 1165 | C   | THR A 166 | 16.195 | 8.866  | -1.175 | 1.00 | 25.35 |
| ATOM | 1166 | O   | THR A 166 | 16.913 | 8.760  | -0.206 | 1.00 | 30.91 |
| ATOM | 1167 | CB  | THR A 166 | 17.406 | 10.657 | -2.230 | 1.00 | 31.57 |
| ATOM | 1168 | OG1 | THR A 166 | 17.105 | 11.788 | -2.982 | 1.00 | 24.13 |
| ATOM | 1169 | CG2 | THR A 166 | 18.061 | 9.559  | -2.983 | 1.00 | 34.67 |
| ATOM | 1170 | N   | LEU A 167 | 15.734 | 7.833  | -1.817 | 1.00 | 19.63 |
| ATOM | 1171 | CA  | LEU A 167 | 16.219 | 6.552  | -1.465 | 1.00 | 16.11 |
| ATOM | 1172 | C   | LEU A 167 | 17.395 | 6.044  | -2.300 | 1.00 | 19.87 |
| ATOM | 1173 | O   | LEU A 167 | 17.265 | 4.869  | -2.612 | 1.00 | 21.38 |
| ATOM | 1174 | CB  | LEU A 167 | 15.086 | 5.624  | -1.555 | 1.00 | 23.45 |
| ATOM | 1175 | CG  | LEU A 167 | 14.123 | 5.773  | -0.401 | 1.00 | 33.91 |
| ATOM | 1176 | CD1 | LEU A 167 | 12.969 | 4.908  | -0.793 | 1.00 | 42.10 |
| ATOM | 1177 | CD2 | LEU A 167 | 14.776 | 5.385  | 0.903  | 1.00 | 25.86 |
| ATOM | 1178 | N   | ILE A 168 | 18.534 | 6.726  | -2.507 | 1.00 | 21.67 |
| ATOM | 1179 | CA  | ILE A 168 | 19.608 | 6.051  | -3.170 | 1.00 | 23.38 |
| ATOM | 1180 | C   | ILE A 168 | 20.675 | 5.585  | -2.189 | 1.00 | 20.47 |
| ATOM | 1181 | O   | ILE A 168 | 21.139 | 6.541  | -1.581 | 1.00 | 18.08 |
| ATOM | 1182 | CB  | ILE A 168 | 20.254 | 6.835  | -4.297 | 1.00 | 23.50 |
| ATOM | 1183 | CG1 | ILE A 168 | 21.232 | 7.874  | -3.800 | 1.00 | 13.71 |
| ATOM | 1184 | CG2 | ILE A 168 | 19.445 | 7.627  | -5.276 | 1.00 | 18.16 |
| ATOM | 1185 | CD1 | ILE A 168 | 20.908 | 8.938  | -4.804 | 1.00 | 26.95 |
| ATOM | 1186 | N   | ILE A 169 | 21.396 | 4.478  | -2.394 | 1.00 | 18.32 |
| ATOM | 1187 | CA  | ILE A 169 | 22.554 | 4.448  | -1.536 | 1.00 | 13.25 |
| ATOM | 1188 | C   | ILE A 169 | 23.924 | 4.662  | -1.967 | 1.00 | 11.95 |
| ATOM | 1189 | O   | ILE A 169 | 24.615 | 3.942  | -2.539 | 1.00 | 20.35 |
| ATOM | 1190 | CB  | ILE A 169 | 22.503 | 3.351  | -0.499 | 1.00 | 21.07 |
| ATOM | 1191 | CG1 | ILE A 169 | 23.398 | 2.181  | -0.655 | 1.00 | 11.06 |
| ATOM | 1192 | CG2 | ILE A 169 | 21.122 | 2.801  | -0.533 | 1.00 | 7.02  |
| ATOM | 1193 | CD1 | ILE A 169 | 22.581 | 1.266  | -1.587 | 1.00 | 32.83 |
| ATOM | 1194 | N   | THR A 170 | 24.570 | 5.586  | -1.296 | 1.00 | 17.16 |
| ATOM | 1195 | CA  | THR A 170 | 25.883 | 6.217  | -1.397 | 1.00 | 13.01 |
| ATOM | 1196 | C   | THR A 170 | 26.722 | 5.719  | -0.240 | 1.00 | 10.14 |
| ATOM | 1197 | O   | THR A 170 | 26.334 | 5.036  | 0.758  | 1.00 | 9.98  |
| ATOM | 1198 | CB  | THR A 170 | 25.623 | 7.713  | -1.344 | 1.00 | 15.02 |
| ATOM | 1199 | OG1 | THR A 170 | 26.466 | 7.947  | -0.255 | 1.00 | 23.39 |

31 Mayıs 2001

DERS  
 Paton ve Menteş Akademisi  
 Lider Sti. no: 10  
 AYŞE DİMLİ

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1248 | OH  | TYR A 176 | 24.074 | 8.375  | 7.635  | 1.00 | 5.76  |
| ATOM | 1249 | N   | THR A 177 | 29.430 | 2.685  | 12.167 | 1.00 | 10.72 |
| ATOM | 1250 | CA  | THR A 177 | 29.797 | 1.854  | 13.284 | 1.00 | 13.31 |
| ATOM | 1251 | C   | THR A 177 | 30.516 | 2.659  | 14.320 | 1.00 | 12.46 |
| ATOM | 1252 | O   | THR A 177 | 30.311 | 2.436  | 15.475 | 1.00 | 13.12 |
| ATOM | 1253 | CB  | THR A 177 | 30.658 | 0.683  | 12.798 | 1.00 | 3.49  |
| ATOM | 1254 | OG1 | THR A 177 | 31.361 | 1.247  | 11.870 | 1.00 | 32.08 |
| ATOM | 1255 | CG2 | THR A 177 | 29.675 | -0.149 | 12.083 | 1.00 | 6.42  |
| ATOM | 1256 | N   | ILE A 178 | 31.409 | 3.474  | 13.920 | 1.00 | 10.48 |
| ATOM | 1257 | CA  | ILE A 178 | 32.203 | 4.246  | 14.783 | 1.00 | 15.25 |
| ATOM | 1258 | C   | ILE A 178 | 31.180 | 5.045  | 15.632 | 1.00 | 16.95 |
| ATOM | 1259 | O   | ILE A 178 | 31.092 | 4.774  | 16.851 | 1.00 | 22.68 |
| ATOM | 1260 | CB  | ILE A 178 | 33.338 | 5.121  | 14.357 | 1.00 | 25.11 |
| ATOM | 1261 | CG1 | ILE A 178 | 34.701 | 4.496  | 14.056 | 1.00 | 25.05 |
| ATOM | 1262 | CG2 | ILE A 178 | 33.599 | 6.205  | 15.392 | 1.00 | 27.60 |
| ATOM | 1263 | CD1 | ILE A 178 | 34.553 | 3.006  | 14.071 | 1.00 | 55.86 |
| ATOM | 1264 | N   | GLU A 179 | 30.218 | 5.799  | 15.178 | 1.00 | 16.34 |
| ATOM | 1265 | CA  | GLU A 179 | 29.290 | 6.610  | 15.985 | 1.00 | 16.94 |
| ATOM | 1266 | C   | GLU A 179 | 28.324 | 5.713  | 16.692 | 1.00 | 14.79 |
| ATOM | 1267 | O   | GLU A 179 | 27.683 | 6.012  | 17.716 | 1.00 | 19.20 |
| ATOM | 1268 | CB  | GLU A 179 | 28.555 | 7.637  | 15.169 | 1.00 | 21.16 |
| ATOM | 1269 | CG  | GLU A 179 | 28.790 | 7.283  | 13.691 | 1.00 | 50.37 |
| ATOM | 1270 | CD  | GLU A 179 | 29.933 | 7.701  | 12.851 | 1.00 | 61.82 |
| ATOM | 1271 | OE1 | GLU A 179 | 30.163 | 8.890  | 12.697 | 1.00 | 77.56 |
| ATOM | 1272 | OE2 | GLU A 179 | 30.627 | 6.854  | 12.309 | 1.00 | 75.83 |
| ATOM | 1273 | N   | ALA A 180 | 28.240 | 4.418  | 16.412 | 1.00 | 8.00  |
| ATOM | 1274 | CA  | ALA A 180 | 27.353 | 3.520  | 17.042 | 1.00 | 14.34 |
| ATOM | 1275 | C   | ALA A 180 | 28.048 | 2.991  | 18.280 | 1.00 | 19.53 |
| ATOM | 1276 | O   | ALA A 180 | 27.397 | 3.142  | 19.265 | 1.00 | 21.17 |
| ATOM | 1277 | CB  | ALA A 180 | 26.843 | 2.437  | 16.128 | 1.00 | 11.97 |
| ATOM | 1278 | N   | ARG A 181 | 29.317 | 2.547  | 18.287 | 1.00 | 21.89 |
| ATOM | 1279 | CA  | ARG A 181 | 29.992 | 1.982  | 19.398 | 1.00 | 16.48 |
| ATOM | 1280 | C   | ARG A 181 | 30.296 | 3.106  | 20.367 | 1.00 | 19.44 |
| ATOM | 1281 | O   | ARG A 181 | 30.243 | 3.104  | 21.639 | 1.00 | 28.53 |
| ATOM | 1282 | CB  | ARG A 181 | 31.310 | 1.408  | 19.143 | 1.00 | 12.43 |
| ATOM | 1283 | CG  | ARG A 181 | 31.954 | 0.432  | 20.052 | 1.00 | 45.44 |
| ATOM | 1284 | CD  | ARG A 181 | 32.596 | -0.688 | 19.242 | 1.00 | 66.21 |
| ATOM | 1285 | NE  | ARG A 181 | 33.333 | -0.030 | 18.164 | 1.00 | 85.83 |
| ATOM | 1286 | CZ  | ARG A 181 | 33.306 | -0.321 | 16.895 | 1.00 | 91.35 |
| ATOM | 1287 | NH1 | ARG A 181 | 32.551 | -1.320 | 16.530 | 1.00 | 96.98 |
| ATOM | 1288 | NH2 | ARG A 181 | 34.023 | 0.400  | 16.095 | 1.00 | 92.83 |
| ATOM | 1289 | N   | GLY A 182 | 30.387 | 4.262  | 19.847 | 1.00 | 13.94 |
| ATOM | 1290 | CA  | GLY A 182 | 30.553 | 5.404  | 20.728 | 1.00 | 7.40  |
| ATOM | 1291 | C   | GLY A 182 | 29.741 | 6.574  | 20.960 | 1.00 | 7.95  |
| ATOM | 1292 | O   | GLY A 182 | 29.171 | 6.512  | 22.083 | 1.00 | 12.73 |
| ATOM | 1293 | N   | GLU A 183 | 29.725 | 7.622  | 20.138 | 1.00 | 6.42  |
| ATOM | 1294 | CA  | GLU A 183 | 28.816 | 8.775  | 20.405 | 1.00 | 10.04 |
| ATOM | 1295 | C   | GLU A 183 | 27.421 | 8.369  | 20.645 | 1.00 | 14.41 |

31 Mayıs 2001

D E R I S  
 Patent ve Marka Ajansı  
 Ltd. Şti. n. 10000  
 AYSE DILAY

28/34

|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1296 | O   | GLU A 183 | 26.846 | 8.530  | 21.749 | 1.00 | 15.43 |
| ATOM | 1297 | CB  | GLU A 183 | 29.053 | 9.791  | 19.402 | 1.00 | 21.24 |
| ATOM | 1298 | CG  | GLU A 183 | 28.079 | 10.638 | 18.725 | 1.00 | 62.21 |
| ATOM | 1299 | CD  | GLU A 183 | 28.248 | 12.103 | 19.141 | 1.00 | 81.34 |
| ATOM | 1300 | OE1 | GLU A 183 | 28.850 | 12.243 | 20.232 | 1.00 | 95.85 |
| ATOM | 1301 | OE2 | GLU A 183 | 27.791 | 13.027 | 18.430 | 1.00 | 90.85 |
| ATOM | 1302 | N   | ALA A 184 | 26.766 | 7.605  | 19.808 | 1.00 | 15.56 |
| ATOM | 1303 | CA  | ALA A 184 | 25.444 | 7.083  | 20.117 | 1.00 | 14.54 |
| ATOM | 1304 | C   | ALA A 184 | 25.549 | 6.382  | 21.464 | 1.00 | 13.62 |
| ATOM | 1305 | O   | ALA A 184 | 24.575 | 6.533  | 22.215 | 1.00 | 16.75 |
| ATOM | 1306 | CB  | ALA A 184 | 25.019 | 6.015  | 19.089 | 1.00 | 9.58  |
| ATOM | 1307 | N   | ALA A 185 | 26.428 | 5.396  | 21.774 | 1.00 | 9.42  |
| ATOM | 1308 | CA  | ALA A 185 | 26.219 | 4.677  | 23.031 | 1.00 | 7.48  |
| ATOM | 1309 | C   | ALA A 185 | 26.330 | 5.715  | 24.100 | 1.00 | 12.30 |
| ATOM | 1310 | O   | ALA A 185 | 25.761 | 5.503  | 25.179 | 1.00 | 9.50  |
| ATOM | 1311 | CB  | ALA A 185 | 27.138 | 3.475  | 23.260 | 1.00 | 4.60  |
| ATOM | 1312 | N   | ARG A 186 | 27.271 | 6.673  | 24.090 | 1.00 | 15.54 |
| ATOM | 1313 | CA  | ARG A 186 | 27.352 | 7.507  | 25.300 | 1.00 | 13.57 |
| ATOM | 1314 | C   | ARG A 186 | 26.085 | 8.286  | 25.561 | 1.00 | 11.49 |
| ATOM | 1315 | O   | ARG A 186 | 25.421 | 8.267  | 26.573 | 1.00 | 8.74  |
| ATOM | 1316 | CB  | ARG A 186 | 28.484 | 8.460  | 25.043 | 1.00 | 30.29 |
| ATOM | 1317 | CG  | ARG A 186 | 29.869 | 7.851  | 25.240 | 1.00 | 37.15 |
| ATOM | 1318 | CD  | ARG A 186 | 30.983 | 8.826  | 24.813 | 1.00 | 42.36 |
| ATOM | 1319 | NE  | ARG A 186 | 31.902 | 7.942  | 24.064 | 1.00 | 51.82 |
| ATOM | 1320 | CZ  | ARG A 186 | 32.324 | 8.346  | 22.870 | 1.00 | 50.20 |
| ATOM | 1321 | NH1 | ARG A 186 | 31.924 | 9.538  | 22.424 | 1.00 | 47.65 |
| ATOM | 1322 | NH2 | ARG A 186 | 33.115 | 7.476  | 22.318 | 1.00 | 39.90 |
| ATOM | 1323 | N   | PHE A 187 | 25.565 | 8.774  | 24.434 | 1.00 | 8.37  |
| ATOM | 1324 | CA  | PHE A 187 | 24.195 | 9.370  | 24.426 | 1.00 | 13.48 |
| ATOM | 1325 | C   | PHE A 187 | 23.187 | 8.476  | 25.182 | 1.00 | 15.92 |
| ATOM | 1326 | O   | PHE A 187 | 22.379 | 8.916  | 25.995 | 1.00 | 14.81 |
| ATOM | 1327 | CB  | PHE A 187 | 23.667 | 9.791  | 23.087 | 1.00 | 11.81 |
| ATOM | 1328 | CG  | PHE A 187 | 22.282 | 10.323 | 23.032 | 1.00 | 14.64 |
| ATOM | 1329 | CD1 | PHE A 187 | 21.984 | 11.586 | 23.391 | 1.00 | 8.47  |
| ATOM | 1330 | CD2 | PHE A 187 | 21.186 | 9.599  | 22.564 | 1.00 | 18.34 |
| ATOM | 1331 | CE1 | PHE A 187 | 20.698 | 12.134 | 23.353 | 1.00 | 12.89 |
| ATOM | 1332 | CE2 | PHE A 187 | 19.895 | 10.026 | 22.485 | 1.00 | 17.42 |
| ATOM | 1333 | CZ  | PHE A 187 | 19.661 | 11.322 | 22.924 | 1.00 | 3.70  |
| ATOM | 1334 | N   | LEU A 188 | 23.033 | 7.232  | 24.803 | 1.00 | 15.17 |
| ATOM | 1335 | CA  | LEU A 188 | 21.908 | 6.427  | 25.324 | 1.00 | 18.43 |
| ATOM | 1336 | C   | LEU A 188 | 22.207 | 6.221  | 26.775 | 1.00 | 19.67 |
| ATOM | 1337 | O   | LEU A 188 | 21.280 | 6.512  | 27.461 | 1.00 | 18.17 |
| ATOM | 1338 | CB  | LEU A 188 | 21.703 | 5.088  | 24.552 | 1.00 | 18.72 |
| ATOM | 1339 | CG  | LEU A 188 | 21.116 | 5.375  | 23.136 | 1.00 | 9.96  |
| ATOM | 1340 | CD1 | LEU A 188 | 20.950 | 4.066  | 22.601 | 1.00 | 7.86  |
| ATOM | 1341 | CD2 | LEU A 188 | 19.849 | 6.206  | 23.168 | 1.00 | 4.70  |
| ATOM | 1342 | N   | ARG A 189 | 23.333 | 5.805  | 27.230 | 1.00 | 17.48 |
| ATOM | 1343 | CA  | ARG A 189 | 23.798 | 5.812  | 28.547 | 1.00 | 18.41 |

31 Mayıs 2001

DERİS  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Sti.  
AYŞE GÜL

NZAS-0236855

29/34

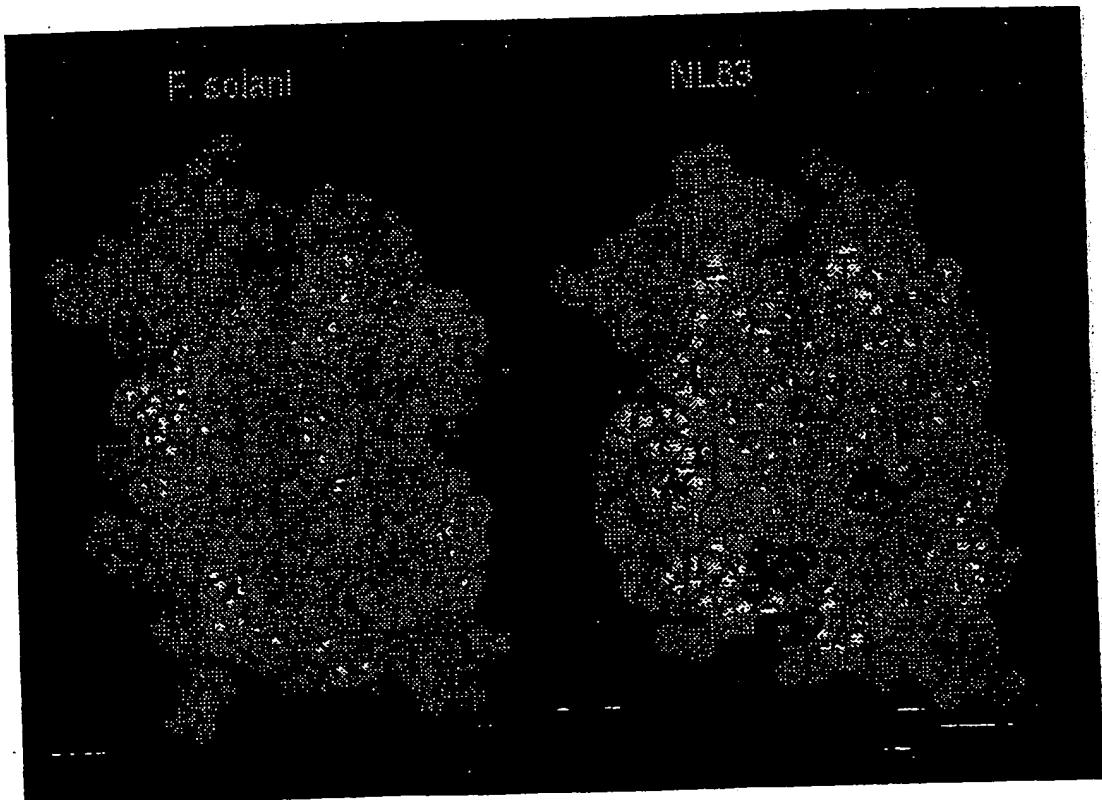
|      |      |     |           |        |        |        |      |       |
|------|------|-----|-----------|--------|--------|--------|------|-------|
| ATOM | 1344 | C   | ARG A 189 | 23.353 | 7.039  | 29.321 | 1.00 | 16.87 |
| ATOM | 1345 | O   | ARG A 189 | 22.852 | 7.164  | 30.389 | 1.00 | 13.64 |
| ATOM | 1346 | CB  | ARG A 189 | 25.325 | 6.017  | 28.529 | 1.00 | 21.93 |
| ATOM | 1347 | CG  | ARG A 189 | 25.882 | 5.624  | 29.894 | 1.00 | 19.95 |
| ATOM | 1348 | CD  | ARG A 189 | 27.239 | 6.140  | 30.235 | 1.00 | 21.42 |
| ATOM | 1349 | NE  | ARG A 189 | 27.257 | 7.545  | 29.926 | 1.00 | 25.62 |
| ATOM | 1350 | CZ  | ARG A 189 | 28.491 | 7.983  | 29.699 | 1.00 | 29.22 |
| ATOM | 1351 | NH1 | ARG A 189 | 29.315 | 6.960  | 29.840 | 1.00 | 26.71 |
| ATOM | 1352 | NH2 | ARG A 189 | 28.780 | 9.210  | 29.383 | 1.00 | 33.27 |
| ATOM | 1353 | N   | ASP A 189 | 23.837 | 8.150  | 28.796 | 1.00 | 13.76 |
| ATOM | 1354 | CA  | ASP A 190 | 23.489 | 9.338  | 29.615 | 1.00 | 17.78 |
| ATOM | 1355 | C   | ASP A 190 | 22.008 | 9.364  | 29.711 | 1.00 | 16.79 |
| ATOM | 1356 | O   | ASP A 190 | 21.661 | 9.891  | 30.692 | 1.00 | 23.13 |
| ATOM | 1357 | CB  | ASP A 190 | 23.995 | 10.663 | 29.079 | 1.00 | 33.40 |
| ATOM | 1358 | CG  | ASP A 190 | 25.553 | 10.664 | 29.761 | 1.00 | 22.68 |
| ATOM | 1359 | OD1 | ASP A 190 | 26.250 | 9.836  | 28.321 | 1.00 | 30.24 |
| ATOM | 1360 | OD2 | ASP A 190 | 25.961 | 11.595 | 29.079 | 1.00 | 21.61 |
| ATOM | 1361 | N   | ARG A 191 | 21.156 | 9.128  | 28.781 | 1.00 | 20.99 |
| ATOM | 1362 | CA  | ARG A 191 | 19.707 | 9.265  | 28.849 | 1.00 | 21.23 |
| ATOM | 1363 | C   | ARG A 191 | 19.176 | 8.237  | 29.825 | 1.00 | 60.89 |
| ATOM | 1364 | O   | ARG A 191 | 18.327 | 8.515  | 30.651 | 1.00 | 27.49 |
| ATOM | 1365 | CB  | ARG A 191 | 19.014 | 9.214  | 27.450 | 1.00 | 19.76 |
| ATOM | 1366 | CG  | ARG A 191 | 19.605 | 10.282 | 26.521 | 1.00 | 36.68 |
| ATOM | 1367 | CD  | ARG A 191 | 18.848 | 11.594 | 26.689 | 1.00 | 25.67 |
| ATOM | 1368 | NE  | ARG A 191 | 17.559 | 11.023 | 27.144 | 1.00 | 73.30 |
| ATOM | 1369 | CZ  | ARG A 191 | 16.841 | 11.651 | 28.087 | 1.00 | 76.65 |
| ATOM | 1370 | NH1 | ARG A 191 | 17.404 | 12.780 | 28.496 | 1.00 | 21.02 |
| ATOM | 1371 | NH2 | ARG A 191 | 15.675 | 11.224 | 28.574 | 1.00 | 24.23 |
| ATOM | 1372 | N   | ILE A 192 | 19.734 | 7.037  | 29.885 | 1.00 | 21.92 |
| ATOM | 1373 | CA  | ILE A 192 | 19.500 | 6.080  | 30.913 | 1.00 | 42.87 |
| ATOM | 1374 | C   | ILE A 192 | 19.705 | 6.598  | 32.337 | 1.00 | 15.15 |
| ATOM | 1375 | O   | ILE A 192 | 19.145 | 6.053  | 33.263 | 1.00 | 28.72 |
| ATOM | 1376 | CB  | ILE A 192 | 20.289 | 4.775  | 30.750 | 1.00 | 27.95 |
| ATOM | 1377 | CG1 | ILE A 192 | 19.770 | 4.215  | 29.475 | 1.00 | 48.19 |
| ATOM | 1378 | CG2 | ILE A 192 | 19.923 | 3.983  | 31.951 | 1.00 | 34.19 |
| ATOM | 1379 | CD1 | ILE A 192 | 20.418 | 2.954  | 29.019 | 1.00 | 65.92 |
| ATOM | 1380 | N   | ARG A 193 | 20.535 | 7.574  | 32.629 | 1.00 | 21.07 |
| ATOM | 1381 | CA  | ARG A 193 | 20.800 | 8.068  | 33.963 | 1.00 | 21.52 |
| ATOM | 1382 | C   | ARG A 193 | 20.116 | 9.377  | 34.406 | 1.00 | 81.05 |
| ATOM | 1383 | O   | ARG A 193 | 20.479 | 9.267  | 35.618 | 1.00 | 80.92 |
| ATOM | 1384 | CB  | ARG A 193 | 22.298 | 8.179  | 34.167 | 1.00 | 74.00 |
| ATOM | 1385 | CG  | ARG A 193 | 23.096 | 6.896  | 34.100 | 1.00 | 38.80 |
| ATOM | 1386 | CD  | ARG A 193 | 24.590 | 7.213  | 34.133 | 1.00 | 39.38 |
| ATOM | 1387 | NE  | ARG A 193 | 25.339 | 5.973  | 34.003 | 1.00 | 81.52 |
| ATOM | 1388 | CZ  | ARG A 193 | 26.631 | 5.765  | 33.770 | 1.00 | 81.52 |
| ATOM | 1389 | NH1 | ARG A 193 | 27.441 | 6.816  | 33.647 | 1.00 | 74.00 |
| ATOM | 1390 | NH2 | ARG A 193 | 27.120 | 4.536  | 33.652 | 1.00 | 33.27 |
| TER  | 1391 | OT  | ARG A 193 | 19.292 | 10.277 | 34.082 | 1.00 | 42.87 |

31 Mayis 2001

D E N Y S  
Palme ve Marmara Adalitligi,  
Lid. Siy. T. 7  
AYDIL KAL

NZAS-0236856

30/34



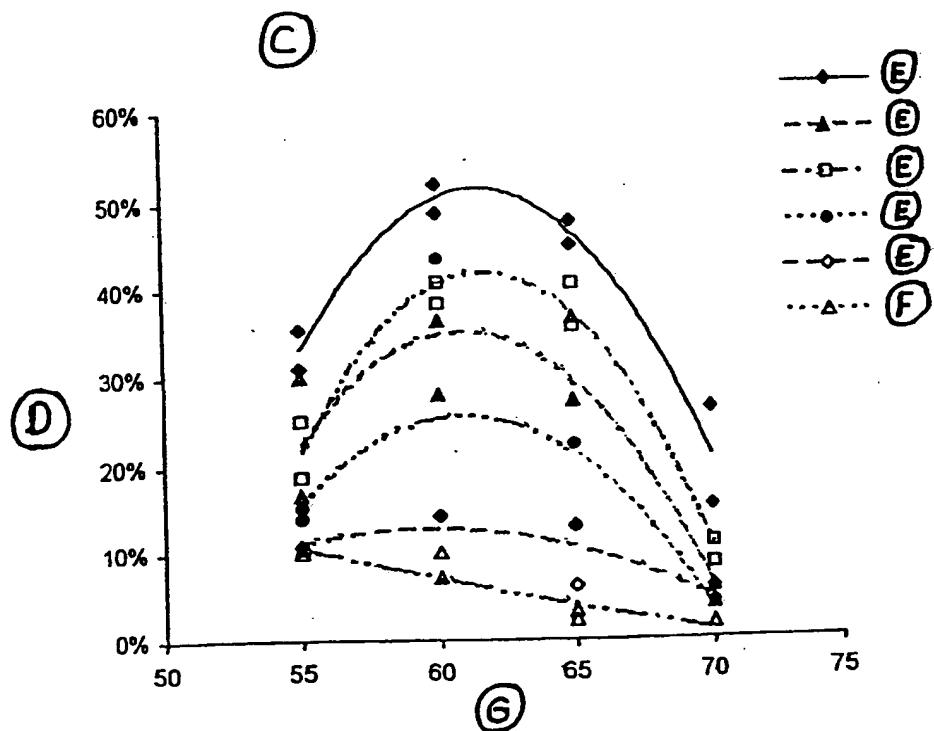
ŞEKİL 2

(B)

31 Mayıs 2001

D E R I S  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Şti. B.V.  
AYŞE ÜNAL

NZAS-0236857

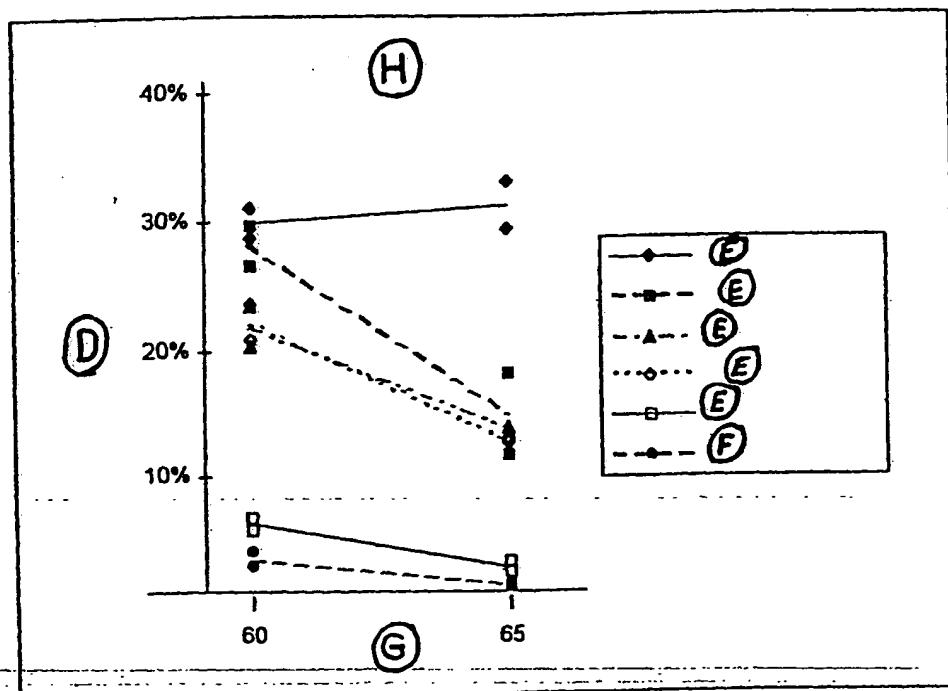


ŞEKİL 3

(C)

31 Mayıs 2001

DÉRIS  
Patent ve Müraciye İletişimi  
Ltd. Şirketi  
AYŞE ORAL

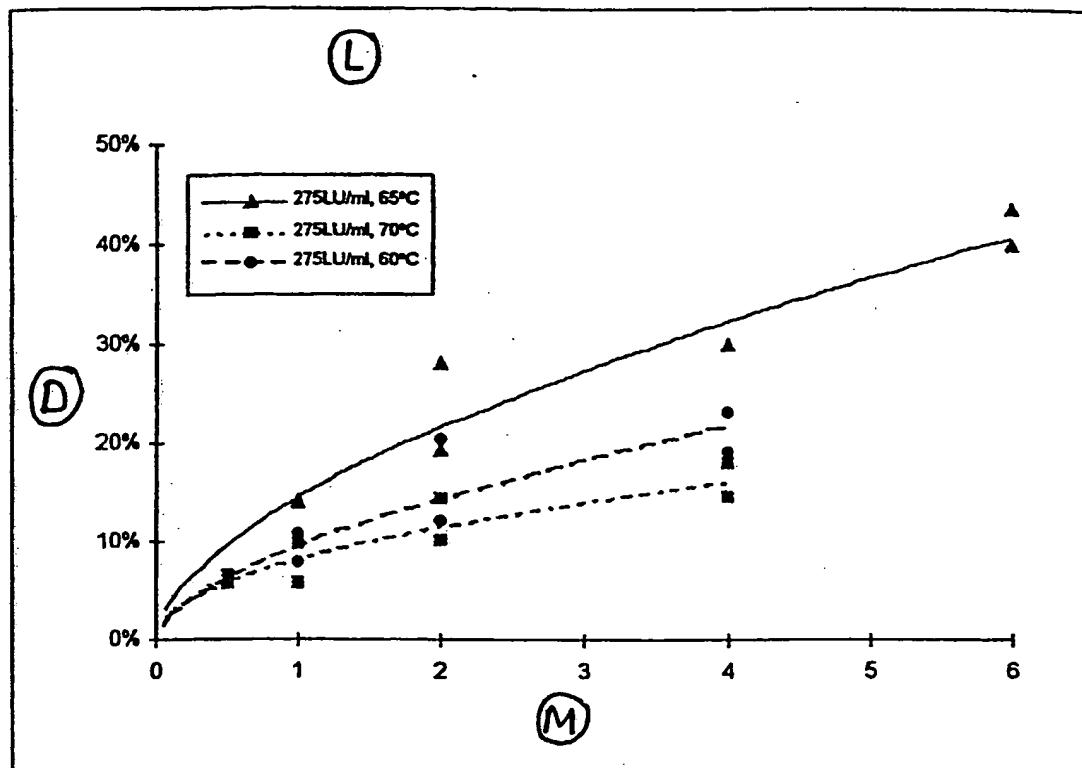


ŞEKİL 4

(K)

31 Mayıs 2001

D E R I S  
Patent ve Marka Ajansı  
Ltd. Şti. B.A.  
AYŞE GÜL

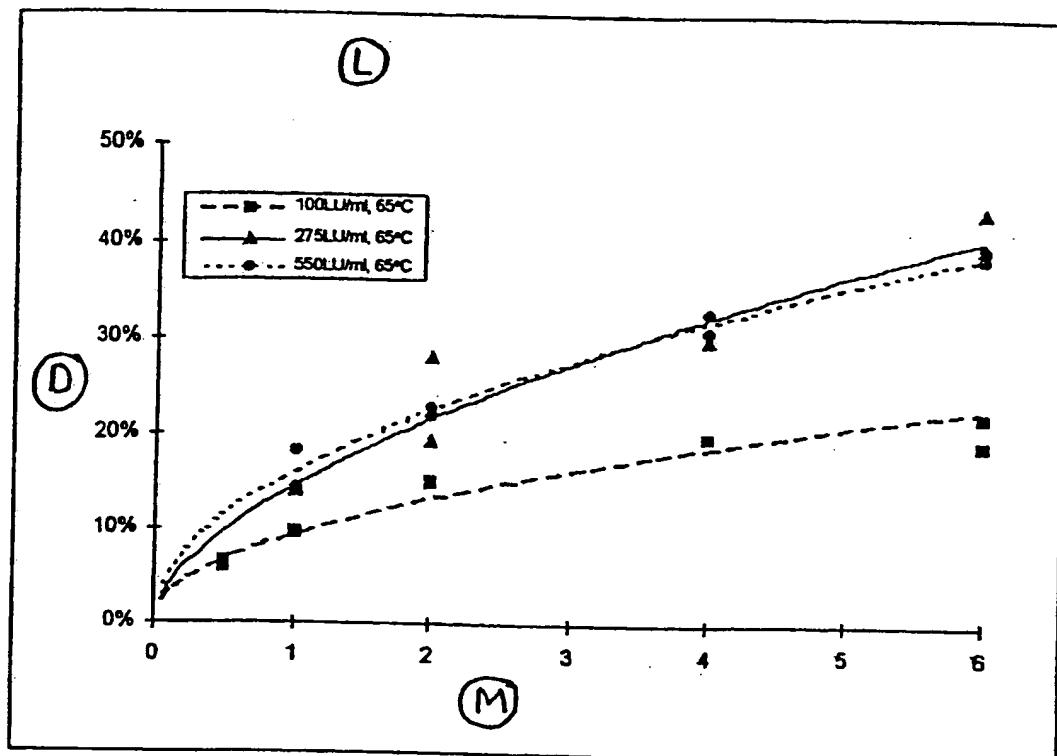


ŞEKİL 5

(L)

31 Mayıs 2001

DERIS  
Patent ve Marka Ajansı  
Lis. Sü. No: 1  
AYSE OZAL



ŞEKİL 6

(L)

31 Mayıs 2001

D E R I S  
Patent ve Marka Ajansı  
İl. Sti. No: 1  
AYŞE ÖNAL

NZAS-0236861

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**